

Aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit
mit der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka
Chefarzt: Prof. Dr. med. Bernward Lauer

Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf
bei Patienten mit bioptisch gesicherter inflammatorischer
Kardiomyopathie aus den Jahren 2006-2011

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christof Michel
aus Weimar

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 29.05.2018.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. M.-A. Ohlow

1. Korreferent: Herr PD Dr. E. Heinmöller

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Historische Aspekte und Definition der inflammatorischen Kardiomyopathie	1
1.2 Epidemiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie	3
1.3 Ursachen der inflammatorischen Kardiomyopathie	3
1.3.1 Pathogenese einer viralen Infektion des Myokards	5
1.3.2 Andere Formen der inflammatorischen Kardiomyopathie	7
1.4 Klinischer Verlauf der inflammatorischen Kardiomyopathie	8
1.5 Diagnostik der inflammatorischen Kardiomyopathie	10
1.5.1 Nichtinvasive Diagnostik	10
1.5.2 Endomyokardbiopsie	13
1.6 Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie	15
1.7 Fragestellung	18
2 Patienten und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv und klinische Daten	20
2.2 Laborparameter	21
2.3 Apparative Diagnostik	21
2.3.1 Elektrokardiografie	21
2.3.2 Transthorakale Echokardiografie	22
2.3.3 Herzbildgebung mittels Magnetresonanztomografie	23
2.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung	24
2.5 Endomyokardbiopsie	24
2.6 Histologie, Immunhistochemie und Molekularbiologie	25
	III

2.7	Follow-up	26
2.8	Fragebogen	27
2.9	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Fehlende Werte	30
3.2	Patientenmerkmale	31
3.2.1	Alter und Geschlecht	31
3.2.2	Begleiterkrankungen	32
3.2.3	Medizinische Interventionen in der Anamnese	33
3.3	Klinische Befunde bei Aufnahme	34
3.3.1	Klinischer Status	34
3.3.2	NYHA- und CCS-Stadium	35
3.4	Follow-up-Daten	36
3.4.1	Ereignisse während des Follow-up	36
3.4.2	NYHA- und CCS-Stadium	38
3.4.3	Medikation	39
3.5	Bivariate Analyse	40
3.5.1	Patientencharakteristika bei Aufnahme	40
3.5.2	Klinische Präsentation bei Aufnahme	41
3.5.3	Laborbefunde beim initialen Klinikaufenthalt	45
3.5.4	EKG-Befunde beim initialen Klinikaufenthalt	47
3.5.5	Befunde der Echokardiografie beim initialen Klinikaufenthalt	48
3.5.6	MRT-Befunde beim initialen Klinikaufenthalt	52
3.5.7	Befunde der Herzkatheteruntersuchung	54
3.5.8	Befunde der Endomyokardbiopsie	57
3.6	Multivariate Analyse	61
4	Diskussion	64
4.1	Diskussion des primären kombinierten Endpunktes	64
4.2	Prognosefaktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie	67
4.2.1	Patientencharakteristika als Prognosefaktoren	70
4.2.2	Parameter der klinischen Präsentation als Prognosefaktoren	71
4.2.3	Echokardiografische Parameter als Prognosefaktoren	75

4.3	Einfluss anderer Parameter auf den kombinierten Endpunkt	76
4.3.1	Rolle der Laborparameter	76
4.3.2	Rolle der elektrokardiografischen Befunde	77
4.3.3	Rolle der MRT-Befunde	78
4.3.4	Rolle der Befunde der Herzkatheteruntersuchung	79
4.3.5	Rolle der Befunde der Endomyokardbiopsie	80
4.4	Limitationen der angewandten Methoden	82
4.4.1	Limitationen durch das Studiendesign	82
4.4.2	Limitationen durch die diagnostischen Methoden	84
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	85
5	Zusammenfassung	87
6	Summary	88
7	Literaturverzeichnis	89
8	Lebenslauf	107
9	Publikationen	108
10	Liste akademischer Lehrer	109
11	Danksagung	110
12	Erklärung	111
13	Anhang	112

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Schematische Übersicht über die pathogenetischen Abläufe während einer viralen Infektion des Myokards.	6
<i>Abbildung 2:</i> 12-Kanal-Elektrokardiogramm eines 70-jährigen Mannes mit entzündlicher Herzerkrankung und konkaver ST-Strecken-Hebung in mehreren Versorgungsgebieten.	11
<i>Abbildung 3:</i> Symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz bei Myokarditis beziehungsweise inflammatorischer Kardiomyopathie.	17
<i>Abbildung 4:</i> Flussdiagramm der Patienten des Follow-up.	27
<i>Abbildung 5:</i> Altersverteilung im Gesamtkollektiv und nach Geschlechtern.	31
<i>Abbildung 6:</i> Häufigkeit der Begleiterkrankungen.	32
<i>Abbildung 7:</i> Häufigkeit früherer medizinischer Interventionen in der Anamnese.	33
<i>Abbildung 8:</i> Häufigkeit der NYHA- und CCS-Stadien bei Aufnahme.	35
<i>Abbildung 9:</i> Häufigkeit medizinischer Interventionen während des Follow-up.	37
<i>Abbildung 10:</i> Häufigkeit der NYHA- und CCS-Stadien am Tag der Aufnahme und zum Zeitpunkt des Follow-up.	39
<i>Abbildung 11:</i> Häufigkeit verordneter Medikamente während des Follow-up.	39
<i>Abbildung 12:</i> Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt im Verlauf des Follow-up nicht erreichten, abhängig von der EF beim initialen Klinikaufenthalt.	49
<i>Abbildung 13:</i> Molekularbiologisch nachgewiesene virale Genome in den Endomyokardbiopsaten der Follow-up-Patienten vom initialen Klinikaufenthalt.	57
<i>Abbildung 14:</i> Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt im Verlauf des Follow-up nicht erreichten, abhängig von den Prädiktoren Alter, Symptomdauer und Zeichen der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) beim initialen Klinikaufenthalt.	63

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Ursachen der inflammatorischen Kardiomyopathie.	4
<i>Tabelle 2:</i>	Einteilung der pectanginösen Schweregrade laut der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der Herzinsuffizienz-Schweregrade laut der New York Heart Association (NYHA).	9
<i>Tabelle 3:</i>	Kriterien einer Myokarditis-suspekten klinischen Präsentation.	14
<i>Tabelle 4:</i>	Bei Aufnahme erhobene Laborparameter und deren Referenzbereich.	21
<i>Tabelle 5:</i>	Parameter der Echokardiografie und deren Referenzbereiche laut den Empfehlungen der American Society of Echocardiography.	23
<i>Tabelle 6:</i>	Dauer der Symptomatik und klinische Präsentation bei Aufnahme.	34
<i>Tabelle 7:</i>	Ermittelter BMI, Ejektionsfraktion und Blutdruck bei Aufnahme.	35
<i>Tabelle 8:</i>	Medizinische Interventionen während des Follow-up.	36
<i>Tabelle 9:</i>	Todesfälle während des Follow-up.	37
<i>Tabelle 10:</i>	NYHA- und CCS-Stadien während des Follow-up.	38
<i>Tabelle 11:</i>	Häufigkeit von Ereignissen abhängig von Patientencharakteristika.	41
<i>Tabelle 12:</i>	Ereignisse bei Personen mit und ohne Dyspnoe oder Angina pectoris.	42
<i>Tabelle 13:</i>	Häufigkeit von Ereignissen abhängig von klinischen Merkmalen.	43
<i>Tabelle 14:</i>	Häufigkeit von Ereignissen abhängig von BMI oder Blutdruck.	45
<i>Tabelle 15:</i>	Einfluss von Laborparametern auf den primären Endpunkt.	46
<i>Tabelle 16:</i>	Einfluss der EKG-Befunde auf den primären Endpunkt.	48
<i>Tabelle 17a:</i>	Einfluss der Echokardiografie-Befunde auf den primären Endpunkt.	49
<i>Tabelle 17b:</i>	Einfluss der Echokardiografie-Befunde auf den primären Endpunkt.	51
<i>Tabelle 18:</i>	Einfluss der MRT-Befunde auf den primären Endpunkt.	53
<i>Tabelle 19a:</i>	Einfluss der Herzkatheteruntersuchung auf den primären Endpunkt.	55
<i>Tabelle 19b:</i>	Einfluss der Herzkatheteruntersuchung auf den primären Endpunkt.	56
<i>Tabelle 20a:</i>	Einfluss der Biopsiebefunde auf den primären Endpunkt.	58
<i>Tabelle 20b:</i>	Einfluss der Biopsiebefunde auf den primären Endpunkt.	60
<i>Tabelle 21:</i>	Ergebnisse der multivariaten Analyse durch Rückwärtsselektion der Einflussvariablen.	62
<i>Tabelle 22a:</i>	Prognosefaktoren dieser Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.	67
<i>Tabelle 22b:</i>	Prognosefaktoren dieser Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.	68
<i>Tabelle 22c:</i>	Prognosefaktoren dieser Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.	69

Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADV	Adenovirus
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp I
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Cluster of Differentiation
CI	Herzindex
CK-MB	Kreatinkinase vom Makrotyp
CMV	Zytomegalievirus
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPI	Cardiac-Power-Index
CRP	Capsel-reaktives Protein
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiografie
Hb	Hämoglobin
HHV-6	Humanes Herpes Virus Typ 6
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HLA	Human Leukocyt Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
HZV	Herzminutenvolumen
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6

IQR	Interquartilsabstand
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linker Vorhof
LVEDD	enddiastolischer Durchmesser linker Ventrikel
LVEDP	enddiastolischer Druck linker Ventrikel
LVESD	endsystolischer Durchmesser linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Gesamtmenge
NT-proBNP	N-terminales Propeptid BNP
NYHA	New York Heart Association
p	Maß der statistischen Signifikanz
PASP	pulmonalarterieller systolischer Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PCP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PCR	Polymerasekettenreaktion
PM	Herzschrittmacher
PV-B19	Humanes Parvovirus B19
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP	rechtsatrialer Druck
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	respiratorische Synzytial-Viren
RV	rechter Ventrikel
RVSP	systolischer Druck des rechten Ventrikels
SD	Standartabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Historische Aspekte und Definition der inflammatorischen Kardiomyopathie

Die erste Beschreibung einer Entzündung des Herzens erfolgte bereits 1749 in einer Abhandlung von Jean-Baptiste Sénac, dem Leibarzt von König Louis XV [20, 127]. In einem Aufsatz von Jean-Nicolas Corvisart, Leibarzt von Napoléon Bonaparte, und Claude Élie Horeau 1806 wurde die entzündliche Erkrankung des Herzens mit der chronischen Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht [35]. Der Terminus Myokarditis als eigenständige Krankheit wurde schließlich erstmalig 1837 durch Joseph Friedrich Sobernheim verwendet [131]. Dem folgten Beschreibungen einer chronischen Myokarditis in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts [1]. Eine breitere Aufmerksamkeit bekam die Herzmuskelentzündung im Zuge des aufkommenden Verständnisses der Zellulärpathologie, welche die Humoralpathologie ablöste. Dieser neuen Lehre wurde in den 1850er Jahren durch die Arbeiten von Friedrich Günsburg, Robert Remak und insbesondere Rudolf Virchow der Weg bereitet [58, 117, 144]. Ludolf von Krehl prägte 1891 den Ausdruck der „idiopathischen Herzmuskel-erkrankungen“ und beschrieb die histologischen Veränderungen des Myokards, die eine Insuffizienz zur Folge hatten und als Ursache eine Entzündung des Herzmuskels vermuten ließen [75]. Weiterhin etablierten Étienne Jossierand und Louis-Bénédict Gallavardin 1901 den Begriff „primäre Herzmuskelerkrankung“ [68]. Schließlich führte Wallace Brigden 1957 die Bezeichnung Kardiomyopathie ein, die 1968 von der WHO als „Erkrankungen mit unterschiedlicher und häufig unbekannter Ätiologie, deren dominante Merkmale eine Herzvergrößerung und ein Herzfehler sind“ definiert wurde [22, 42].

Eine erneute Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien durch die WHO erfolgte 1995. Dabei wurde die Myokarditis als spezifische Kardiomyopathie eingeordnet, die „eine inflammatorische Erkrankung des Myokards“ darstellt [118]. Die Diagnose wird „anhand etablierten histologischen, immunologischen und immunhistochemischen Kriterien“ gesichert [118]. Dabei bauen die Kriterien auf den in

den 1980er Jahren entstandenen Dallas-Kriterien auf. Diese kennzeichnen eine aktive Myokarditis mit „histologischen Hinweisen entzündlicher Infiltrate innerhalb des Myokards verbunden mit Myozyten-Degeneration und Nekrosen nicht-ischämischen Ursprungs“ [9, 10]. Bei der sogenannten Borderline-Myokarditis liegen die Infiltrate mit Entzündungszellen im geringeren Maße vor und nekrotische Myozyten können lichtmikroskopisch gänzlich fehlen [10]. Der Begriff inflammatorische Kardiomyopathie dagegen ist laut WHO-Definition gekennzeichnet als eine Myokarditis, die „mit kardialer Dysfunktion“ einhergeht [27, 118]. Im Jahr 1999 wurde durch eine Konsensuskonferenz der World Heart Federation die immunhistologischen Kriterien einer Inflammation definiert beim Nachweis von ≥ 14 infiltrierenden Zellen/mm² in einer Endomyokardbiopsie [27, 71, 91, 92]. Unter den infiltrierenden Zellen können T- und B-Lymphozyten einschließlich deren aktivierter Form und bis zu 4 Monozyten beziehungsweise Makrophagen pro mm² sein [91, 92].

In der vorliegenden Arbeit wurde im Unterschied dazu nicht die Einheit Zellen pro mm², sondern die Einheit Zellen pro Mikroskopiefeld verwendet, sodass eine Inflammation mit einem durchschnittlichen Wert von $\geq 1,5$ Zellen/Mikroskopiefeld definiert wurde. In der Literatur werden die Termini Myokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie oft als Synonyme betrachtet, wobei vor allem dem historisch älteren und verallgemeinernden Begriff Myokarditis der Vorrang gegeben wird. Aus diesem Grund werden für die vorliegende Arbeit sowohl Literaturquellen über Myokarditis als auch über die inflammatorische Kardiomyopathie verwendet. In Bezug auf die Patienten der vorliegenden Studie wird der Myokarditis inkludierenden Terminus inflammatorische Kardiomyopathie verwendet.

1.2 Epidemiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie

Myokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie haben aufgrund ihrer großen Vielfalt klinischer Manifestationen und dem nicht selten unauffälligen Verlauf eine nur schwer zu fassende epidemiologische Datenlage [27, 72, 82, 102]. In einer schwedischen Studie konnte auf Grundlage von 12.747 Autopsien bei 1,06% die Diagnose einer Herzmuskelentzündung anhand der Dallas-Kriterien gestellt werden [56]. Bei einer japanischen Studie fanden sich unter 377.841 Patienten postmortem nur 0,11% mit einer histologisch gesicherten Myokarditis [145]. Eine Untersuchung an einem Turiner Krankenhaus mit 17.162 Autopsien zwischen 1965 und 1994 zeigte eine Häufigkeit von 0,53%, wobei nach Einführung der Dallas-Kriterien in der Zeit von 1985 bis 1994 bei 1,2% der Fälle eine Myokarditis diagnostiziert wurde [109]. Demgegenüber stehen eine Reihe von Untersuchungen an Personen unter dem 40. Lebensjahr mit plötzlichem Herztod, welche in 8,6-25%, zum Teil bis zu 42%, der Fälle eine Myokarditis aufwiesen [14, 27, 40, 41, 74, 104, 111, 138]. Insbesondere Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigen eine häufige Assoziation mit Myokarditis [44]. So zeigten Studien hier bei Erwachsenen eine Häufigkeit der Myokarditis von 9-16 % und von 46% bei Kindern [44, 96, 139]. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Männer tendenziell häufiger an einer Herzmuskelentzündung erkranken als Frauen [26, 87, 126]. Eine Reihe von Studien an Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis konnte im Follow-up bei 9% bis 21% der Fälle eine Neuerkrankung mit dilatativer Kardiomyopathie feststellen [35, 44, 45, 60, 72, 86].

1.3 Ursachen der inflammatorischen Kardiomyopathie

Bei der Myokarditis und der inflammatorischen Kardiomyopathie handelt es sich um Sammelbezeichnungen für Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie [102]. Man unterscheidet bei ihnen infektiöse, immunvermittelte, toxische und idiopathische Formen (Tabelle 1), die wiederum an der Entstehung von dilatativen und anderen Kardiomyopathien beteiligt sind [27, 37, 72, 82, 94, 102, 118, 120]. Dabei ist vor allem die infektiöse Genese, die in Europa hauptsächlich mit Viren assoziiert ist, die vorherrschende Ursache einer Herzmuskelentzündung [27, 72]. Trotz der großen

bekannten Bandbreite an möglichen Ursachen einer inflammatorischen Kardiomyopathie und den vielfältigen diagnostischen Möglichkeiten bleibt die Ätiologie bei einem großen Anteil der Fälle oft unbestimmt [27, 72, 82, 120, 126].

1. Inflammatorische Kardiomyopathie durch Infektion	
Viren	<i>RNA-Viren:</i> Cocksackievirus A und B1-5, Echovirus, Polio, Influenza A und B, RSV, Mumps, Masern, Röteln, Hepatitis C, Dengue-Virus, Gelbfieber, Chikungunya-Virus, Lassa-Virus, Rabiesvirus, HIV-1 <i>DNA-Viren:</i> PV-B19, ADV, CMV, HHV-6, EBV, VZV, HSV, Pockenviren
Bakterien	Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Salmonellen, Haemophilus influenzae, Tuberkulose, Brucellen, Borrelien, Leptospira, Rickettsien, Actinomyces, Nocardia
Pilze	Aspergillus, Blastomykose, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasmose, Mucormykose, Sporotrichose
Protozoen	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmanien
Parasiten	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
2. Immunvermittelte inflammatorische Kardiomyopathie	
allergisch	Vakzine, Serumkrankheit, Penicillin, Cefaclor, Colchicin, Furosemid, Isoniazid, Lidocain, Tetrazykline, Sulfonamide, Phenytoin, Phenylbutazon, Methyldopa, Thiazide, Amitriptylin
alloantigen	Herztransplantation
autoantigen	SLE, Rheumatoide Arthritis, Churg-Strauss-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Sklerodermie, Polymyositis, Myasthenia gravis, Sarkoidose, Diabetes mellitus Typ 1, Thyreopathien, granulomatöse Polyangiitis, Rheumatisches Fieber, Riesenzellmyokarditis
3. Toxisch vermittelte inflammatorische Kardiomyopathie	
Drogen und Medikamente	Amphetamine, Anthracycline, Kokain, Cyclophosphamid, Ethanol, 5-Fluorouracil, Lithium, Katecholamine, IL-2, Trastuzumab, Clozapin, Phenytoin
Metalle	Kupfer, Eisen, Blei
hormonell	Phäochromozytom, Beriberi
physikalisch	Ionisierende Strahlung, Elektroschock
andere	Diphtherietoxin, Tetanustoxin, Toxine von Schlangen, Skorpionen, Spinnen, Bienen und Wespen, Phosphor, Arsen, Natriumazid
4. Idiopathische inflammatorische Kardiomyopathie	
kryptogen	Fiedler-Myokarditis, lymphozytäre Myokarditis ohne Nachweis einer Infektion, Löffler-Syndrom

Tabelle 1: Ursachen der inflammatorischen Kardiomyopathie [27, 72, 94, 120].

ADV = Adenovirus; CMV = Zytomegalievirus; EBV = Epstein-Barr-Virus; HHV = humanes Herpesvirus; HIV = humanes Immundefizienzvirus; HSV = Herpes-simplex-Virus; IL = Interleukin; PV = Parvovirus; RSV = respiratorische Synzytialviren; VZV = Varizella-Zoster-Virus

1.3.1 Pathogenese einer viralen Infektion des Myokards

Das anfangs noch durch insbesondere von Enteroviren wie Coxsackie-Virus sowie Adenoviren dominierte Spektrum von Myokarditis-verursachenden Viren erweiterte und verschob sich durch die Weiterentwicklung in der PCR und in-situ-Hybridisierung in Richtung von Humanes Herpes Virus Typ 6 sowie vor allem Parvovirus B19 (PV-B19) [21, 71, 72, 78, 108, 126]. Insbesondere europäische Studien weisen in Endomyokardbiopsien PV-B19 als häufigsten Vertreter nach [71, 72, 77, 78, 108]. Andere Studien hingegen zeigen, dass PV-B19 auch bei Personen ohne Myokarditis nachgewiesen werden kann und der möglicherweise harmlose Virus somit auch an einer Herzmuskelentzündung unbeteiligt sein könnte [34, 72, 83, 124]. Dagegen konnten Studien von Reinhard Kandolf und Kollegen zeigen, dass PV-B19 eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der inflammatorischen Kardiomyopathie spielt [69]. Im Rahmen der akuten Phase findet durch PV-B19 insbesondere eine Infektion des Endothels der Arteriolen sowie Venolen des Myokards statt [69]. Durch Befall des Endothels wird einerseits die Infiltration des umliegenden Myokards durch T-Lymphozyten sowie Makrophagen erleichtert und andererseits kommt es durch Expression von Adhäsionsmolekülen zu Mikrozirkulationsstörungen, die Nekrosen des Myokards zur Folge haben [69]. Auch erhöhte Replikationsraten von PV-B19 im Rahmen einer akuten inflammatorischen Kardiomyopathie ließen sich nachweisen und sprechen für eine aktive Rolle des Virus und gegen dessen vermeintliche Harmlosigkeit [18].

Der Ablauf einer viralen Myokarditis ist hauptsächlich anhand von mit Coxsackie B3-infizierten Tiermodellen untersucht worden und lässt sich in drei Phasen (siehe Abbildung 1) unterteilen, wobei im Detail zwischen den verschiedenen Viren Unterschiede bestehen [63, 69, 73, 84-86, 148, 149]. Zusammengefasst werden die akute Phase (Phase 1) und subakute Phase (Phase 2), welche einer viralen Myokarditis (ohne kardiale Dysfunktion) oder viralen inflammatorischen Kardiomyopathie (mit kardialer Dysfunktion) entsprechen und mit einer Abheilung enden können oder in die chronische Phase (Phase 3) übergehen können [27]. Dabei kann die infektiöse Phase 1 sowohl in eine weiterhin infektiös getragene oder in eine nicht-infektiöse, autoimmune Phase 2 übergehen [27].

Phase 1 beginnt bei der Infektion mit dem Virus und würde bei einer fulminant verlaufenden Myokarditis nicht über die akute Phase hinaus gehen [148]. Im Fall von Coxsackievirus und ADV wird hierzu mit einem auf der Myokardzelle exprimierten Coxsackievirus-ADV-Rezeptor (CAR) sowie Co-Rezeptoren interagiert [16, 48]. Über eine durch die Tyrosinkinase ABL vermittelte Kaskade erfolgt die Endozytose des Virus, sodass dieser in das Zytosol des Kardiomyozyten gelangt und einen intrazellulären Replikationszyklus startet [112]. Durch diesen Vorgang lassen sich bereits in den ersten drei Tagen nekrotische Myokardzellen histologisch nachweisen [148]. Parallel wird das angeborene Immunsystem über die proinflammatorischen Zytokine $\text{TNF-}\alpha$, IL-2 sowie IL-6 aktiviert und die zelluläre Infiltration durch Natürliche Killerzellen sowie Makrophagen beginnt [63, 85, 148]. Die akute Phase dauert in der Regel wenige Tage [72, 85].

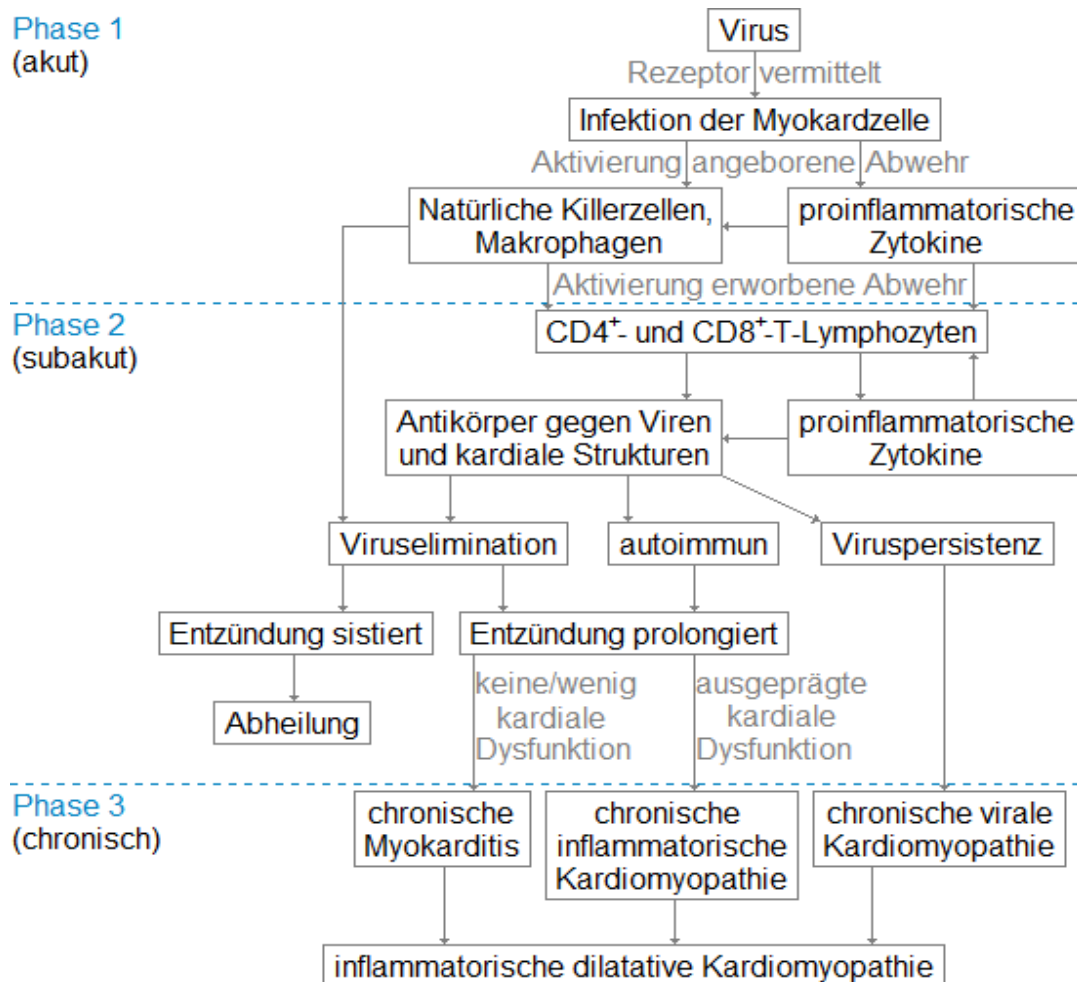


Abbildung 1: Schematische Übersicht über die pathogenetischen Abläufe während einer viralen Infektion des Myokards [27, 72, 79].

Phase 2 ist durch die Aktivierung der CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems gekennzeichnet [85, 86]. Durch molekulares Mimikry können die Zellen des Immunsystems dabei neben den infizierten auch gesunde Zellen angreifen [148]. Zudem kommt es durch die weitere Zytokin-Aktivierung und Produktion von Antikörpern gegen virale sowie kardiale Proteine zur Schädigung kardialer Strukturen und Beeinträchtigung der Kontraktilität des Herzens [72, 79, 86]. Bei einem Großteil der Fälle kommt es durch die Immunabwehr zu einer Viruselimination [72]. Diesem folgt in der Regel das Ende der Entzündungsreaktion und eine Abheilung meist ohne signifikante Residuen [72, 79]. Die subakute Phase kann mehrere Wochen bis wenige Monate anhalten [72, 85].

Phase 3 ist durch eine Chronifizierung der Myokardentzündung gekennzeichnet. Ursache kann einerseits ein Versagen des Immunsystems mit folgender Viruspersistenz im Kardiomyozyten sein und führt zu einer chronischen viralen Kardiomyopathie [73]. Andererseits kann auch trotz erfolgter Viruselimination eine anhaltende Entzündung bestehen bleiben, die möglicherweise auch durch Auto-Antikörper vermittelt wird und eine chronische Myokarditis (keine oder geringe kardiale Dysfunktion) oder chronische inflammatorische Kardiomyopathie (ausgeprägte kardiale Dysfunktion) zur Folge hat [72, 79, 93].

1.3.2 Andere Formen der inflammatorischen Kardiomyopathie

Eine bakteriell verursachte Myokarditis ist häufig bei immungeschwächten Patienten anzutreffen und spielt - im Gegensatz zu den Entwicklungsländern - in den westlichen Industrieländern eine untergeordnete Rolle [79]. In der Regel ist eine Sepsis Auslöser der bakteriellen Herzmuskelentzündung [46]. Die häufigsten Vertreter sind *Staphylococcus aureus*, Mykobakterien, Pneumokokken und Borrelien [72, 120]. Eine Sonderrolle spielen *Corynebacterium diphtheriae* und *Clostridium tetani*, die über ihre Produktion von Toxinen zur Myokarditis führen können [27]. Unter den übrigen infektiösen inflammatorischen Kardiomyopathien spielt die Myokarditis, welche im Rahmen der Chagas-Krankheit parasitär durch das Protozoon *Trypanosoma cruzi* verursacht wird, vor allem in Südamerika eine große Rolle [61].

Für toxisch vermittelte inflammatorische Kardiomyopathien sind in der Hauptsache Medikamente verantwortlich. Insbesondere Anthrazykline, Clozapin, Phenytoin, Cyclophosphamid, Lithium und Trastuzumab oder Drogen wie Amphetamine, Ethanol und Kokain können eine Myokarditis zur Folge haben [7, 27, 70, 72]. Dabei kommt es zur direkten Schädigung des Myokards mit folgender Entzündung [27, 70]. Demgegenüber führen die Medikamente wie Hydrochlorothiazid, trizyklische Antidepressiva, Methyldopa, Furosemid und Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine sowie Sulfonamide durch eine allergische Immunreaktion zur Herzmuskelentzündung [25, 27, 72].

Viele Autoimmunerkrankungen können im Krankheitsverlauf zu kardialen Organmanifestationen führen und dann in Form einer autoreaktiven inflammatorischen Kardiomyopathie auftreten. Zu den häufigsten Vertretern gehören SLE, Rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Progressive Systemische Sklerose, das Churg-Strauss-Syndrom und vor allem die Sarkoidose [27, 30, 52, 72, 105, 143]. Die myokardialen Infiltrate dieser Erkrankungen sind im Unterschied zu den infektiösen Herzmuskelentzündungen meist eosinophil oder granulomatös [30, 53, 105, 143]. Eine weitere seltene Form ist die Riesenzellmyokarditis, welche oft als eine idiopathische Myokarditis angesehen wird, bei welcher jedoch eine autoimmunologische Genese nahe liegt [31]. Wie bereits erwähnt bleibt bei vielen inflammatorischen Kardiomyopathien die Ursache kryptogen. Dies sind vor allem Herzmuskelentzündungen mit lymphozytären Infiltraten, bei denen der Nachweis eines Erregers nicht gelingt [27, 72, 82, 102, 120, 126].

1.4 Klinischer Verlauf der inflammatorischen Kardiomyopathie

Eine Herzmuskelentzündung kann völlig asymptomatisch sein oder sie zeigt sich mit sehr milden Symptomen, die meist dem zugrundeliegenden Infekt entsprechen [79]. Dabei sind allgemeine Erscheinungen wie Fieber, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schnupfen, Husten oder gastrointestinalen Beschwerden möglich, denen eine plötzliche kardiale Dekompensation folgen kann [86]. Häufig zeigen sich initial auch Myokardinfarkt-ähnliche Symptome mit retrosternalem Schmerz und thorakalem Engegefühl. Zur Einteilung des Schweregrades der pectanginösen Beschwerden eignet sich dabei die Klassifikation der CCS (siehe Tabelle 2) [30].

Stadium	Definition
CCS 0	Keine Symptomatik, jedoch Herzerkrankung zum Beispiel stumme Ischämie
CCS I	Pectanginöse Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung
CCS II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch pectanginöse Beschwerden
CCS III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch pectanginöse Beschwerden
CCS IV	Pectanginöse Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung oder in Ruhe
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Normale körperliche Belastung führt nicht zu Palpitation, Erschöpfung oder Dyspnoe.
NYHA II	Leichte Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Normale körperliche Belastung verursacht Palpitation, Erschöpfung oder Dyspnoe.
NYHA III	Starke Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Geringe körperliche Belastung verursacht Palpitation, Erschöpfung oder Dyspnoe.
NYHA IV	Unfähigkeit einer körperlichen Aktivität. Palpitation, Erschöpfung oder Dyspnoe treten in Ruhe auf.

Tabelle 2: Einteilung der pectanginösen Schweregrade laut der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der Herzinsuffizienz-Schweregrade laut der New York Heart Association (NYHA) [3, 29].

Zudem kann es sowohl bereits zu Anfang als auch mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zu Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Ödemen, Belastungs- oder Ruhedyspnoe kommen [27, 72, 79]. Das Ausmaß der Zeichen einer Herzinsuffizienz kann anhand der Klassifikation der NYHA (siehe Tabelle 2) eingeteilt werden [3]. Extreme Verläufe, die mit fulminanter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock oder plötzlichem Herztod einhergehen, sind ebenso möglich [11, 36]. Die Regel (60-70% der Fälle) ist jedoch eine Verbesserung ohne wesentliche Residuen nach Ablauf der Erkrankung [11, 36]. Beim anderen Anteil der Patienten bleibt eine chronische Herzinsuffizienz bestehen oder eine erworbene dilatative Kardiomyopathie entsteht [11, 36, 79]. Zudem ist selbst Jahre nach remittierter Erkrankung ein Rückfall möglich [27]. So variabel und oft unsicher die Genese der inflammatorischen Kardiomyopathie, so unvorhersehbar ist auch ihr klinischer Verlauf. Eine initial asymptomatische Herzmuskelentzündung kann ebenso mit einem plötzlichen Tod enden wie eine fulminante Myokarditis die vollständige Abheilung zur Folge haben kann [36, 98]. Prognostisch ungünstig für den weiteren Verlauf der Erkrankung wirken sich eine Viruspersistenz, eine Chronifizierung und kardiale Autoantikörper aus [26, 51, 148].

1.5 Diagnostik der inflammatorischen Kardiomyopathie

1.5.1 Nichtinvasive Diagnostik

Laborchemisch kommt es häufig zur pathologischen Veränderung einiger Parameter, welche jedoch nicht zur Sicherung der Diagnose Myokarditis beziehungsweise inflammatorische Kardiomyopathie ausreichen und die Vermutung in die Richtung anderer differentialdiagnostisch in Frage kommender Erkrankungen lenken können [27]. Ein erhöhtes Troponin I sowie Troponin T können bei 34-35% der Patienten gefunden werden und haben dabei eine hohe Spezifität (89-94%) sowie einen hohen positiven prädikativen Wert (82-93%) [81, 130]. Dabei sind elevierte Troponine häufiger anzutreffen als eine Erhöhung des Herzenzyms CK-MB [81]. Auch das BNP beziehungsweise NT-proBNP kann durch eine Herzmuskelentzündung ansteigen und lässt sich auch als Parameter zur Verlaufskontrolle einsetzen, da es mit dem Ausmaß der Herzinsuffizienz korreliert [67, 113]. Auch typische Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, CRP und BSG weisen oft eine Erhöhung beziehungsweise Beschleunigung auf, sind jedoch sehr unspezifische Marker und reichen nicht zur Diagnosestellung aus [28]. Auch die Bestimmung von viralen Antikörpern insbesondere in der Frühphase der Erkrankung erweist sich meist als unzuverlässig und kann zu Fehldiagnosen führen [27, 72]. So zeigte sich in einer deutschen Studie, dass nur bei 4% der Patienten der Virus im serologischen Befund mit dem Befund der Endomyokardbiopsie übereinstimmte [28]. Ausnahmen, bei denen die Bestimmung des serologischen Antikörper-Titers sinnvoll ist, bilden die Infektionen mit Hepatitis C, Rickettsien, Borrelien und HIV [27, 79]. Bei ausbleibenden Fund eines Erregers in der Endomyokardbiopsie kann die Bestimmung von myokard- und muskelspezifischen Autoantikörpern (zum Beispiel Anti-Heart- und Anti-Sarcolemma-Autoantibodies) im Serum hilfreich sein [26-28].

Der Befund des Elektrokardiogramms weist bei einer Herzmuskelentzündung zumeist Auffälligkeiten auf, die jedoch nicht sehr spezifisch sind und eine niedrige Sensitivität haben [26, 101, 140]. So kann es zu Zeichen ähnlich einer kardialen Ischämie wie ST-Strecken-Hebung (auch Senkung möglich) und T-Negativierung kommen [110]. Dabei hebt sich die ST-Strecke im Gegensatz zum Myokardinfarkt meist

konkav und über mehrere koronare Versorgungsgebiete (siehe Abbildung 2) [27, 140]. Bezüglich möglichen rhythmologischen Auffälligkeiten können AV-Blockierung I. bis III. Grades, Tachykardie, supra- und ventrikuläre Arrhythmien auftreten [27, 72]. Von ungünstiger prognostischer Relevanz ist das Vorliegen einer QRS-Verlängerung im Sinne eines Schenkelblocks (meist Linksschenkelblock), das Auftreten abnormaler Q-Zacken und die Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls > 440 ms [103, 140]. Insbesondere Myokarditis-Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms haben ein hohes Risiko für einen kardialen Tod oder eine Herztransplantation [72, 140].

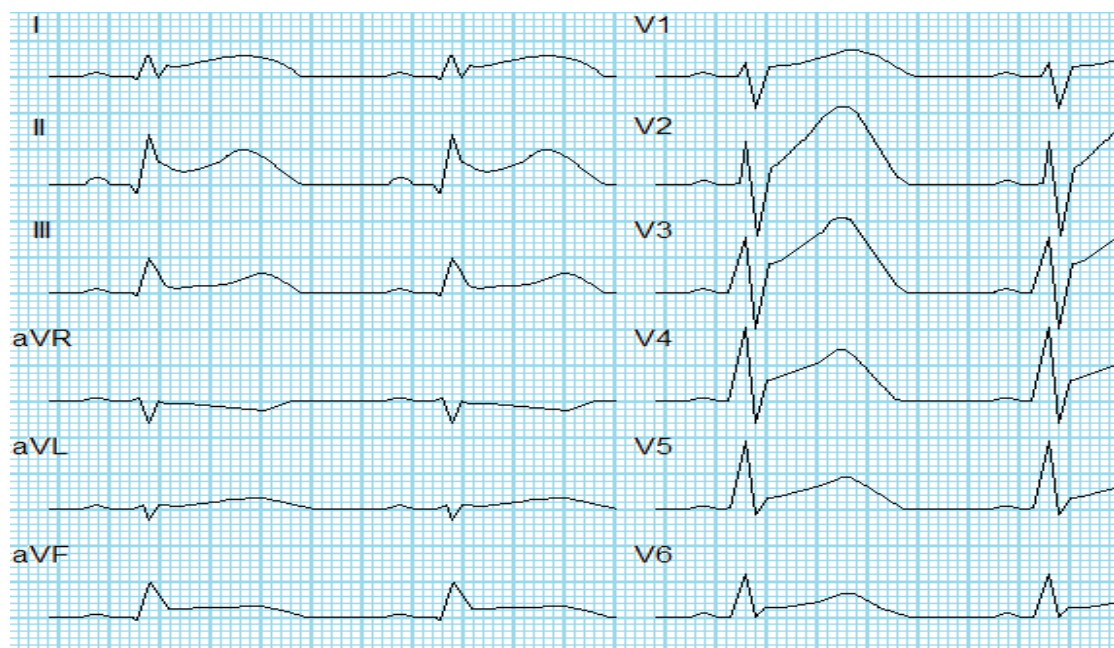


Abbildung 2: 12-Kanal-Elektrokardiogramm eines 70-jährigen Mannes mit entzündlicher Herzerkrankung und konkaver ST-Strecken-Hebung in mehreren Versorgungsgebieten.

Auch für die Befunde einer transthorakalen Echokardiografie gilt, dass es keine spezifischen Merkmale für eine Herzmuskelentzündung gibt [72]. Diagnostisch geht es vor allem um den Ausschluss einer differentialdiagnostisch möglichen nicht-entzündlichen Ursache einer Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel einem Herzklappenvitium oder einer hypertrophen beziehungsweise restriktiven Kardiomyopathie [43, 115, 153]. Zudem können anhand der Echokardiografie durch den Entzündungsprozess entstehende strukturelle Veränderungen wie eine Vergrößerung

der Herzkammer und Verdickung der Herzwand sowie die systolische und diastolische ventrikuläre Funktion überwacht werden [43, 115]. Bei einer akuten Myokarditis finden sich häufig eine ventrikuläre Dilatation (69% der Fälle linksventrikulär, 23% der Fälle rechtsventrikulär) und eine normale Herzwanddicke [43, 115, 153]. Dagegen zeigt sich bei einer fulminanten Myokarditis in der Regel ein normaler enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser und eine Verdickung des Ventrikelseptums (15% aller Myokarditisfälle), die meist reversibel ist und als Folge eines interstitiellen Ödems entsteht [43, 115]. Als Folge dieser kardialen Veränderungen während einer Herzmuskelentzündung kommt es zu einer verringerten ventrikulären Kontraktilität (64% der Fälle), die sich in einer erniedrigten Ejektionsfraktion ausdrückt [115]. Letztlich sollte eine Echokardiografie auch in Vorbereitung einer Endomyokardbiopsie stattfinden, um einen Perikarderguss und das Vorliegen eines intrakardialen Thrombus als mögliche Quellen einer Komplikation während der Herzkatheteruntersuchung auszuschließen [17, 72].

Als weitere bildgebende Möglichkeit zur Stellung der Diagnose Myokarditis hat sich die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert. Auf Grundlage einer Reihe prä- und klinischer Studien wurden zur Bewertung des MRT-Befundes die sogenannten Lake-Louise-Kriterien erarbeitet, anhand derer die Diagnose einer Myokarditis gestellt werden kann [2, 4, 12, 49, 50, 59, 151-153]. Die Diagnose ist wahrscheinlich, wenn zwei der folgenden aufgeführten drei Kriterien erfüllt sind [50]. Das erste Kriterium ist eine lokale oder globale Signalanhebung in der T2-Wichtung im Myokard im Sinne einer Ödem-Darstellung [2, 4]. In einem T1-gewichteten MRT mit Gadolinium als Kontrastmittel ist das zweite Kriterium erfüllt, wenn während des frühen Enhancement die Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskel auf ≥ 4 ansteigt [50]. Ebenfalls in der T1-Wichtung mit Gadolinium-Gabe kann sich das dritte Kriterium zeigen, welches als Late-Enhancement (> 5 Minuten nach Kontrastmittelgabe) im Sinne mindestens einer fokal anreichernden Läsion definiert ist [128]. Eine Wiederholung des MRTs nach ein bis zwei Wochen sollte erfolgen, wenn in der ersten Untersuchung nur ein Kriterium beziehungsweise kein Kriterium erfüllt wurde, jedoch die Klinik anhält und dabei stark für eine Myokarditis spricht [50]. Insbesondere das Late-Gadolinium-Enhancement hat eine hohe Aussagekraft und findet sich meist intramural im Bereich des Kammerseptums oder subepikardial verteilt in der lateralen Wand des linken

Ventrikels [90]. Auch wenn die Ergebnisse des MRTs oft gut mit dem histologischen Befund und dem Ausmaß an Entzündung korrelieren, kann die Bildgebung eine Myokarditis nicht ausschließen und kann nicht zwischen akutem und chronischem Geschehen unterscheiden [12, 59]. Zumeist lassen sich auch nur in der Anfangsphase der Erkrankung Myokarditis-typische Veränderungen im MRT nachweisen, die mit Fortbestehen der Herzmuskelentzündung nur noch schwer nachzuweisen sind [27, 59]. Die Sensitivität und Spezifität des MRT-Befundes unterliegt außerdem Schwankungen, die stark von der Expertise des untersuchenden Zentrums abhängig sind [106, 107].

1.5.2 Endomyokardbiopsie

Zunächst nur an Hunden getestet, erfolgten im Jahr 1962 in Japan auch erstmals an fünf Menschen im Alter zwischen 13 und 37 die ersten Endomyokardbiopsien durch Shigeru Sakakibara und Souji Konno [121]. Dabei wurde als Zugang für das Biopptom zur Rechtsherzkatheterisierung die Vena basilica und zur Linksherzkatheterisierung die Arteria axillaris gewählt [121]. Während in den Vereinigten Staaten die Vena jugularis interna der häufigste Zugangsweg für den Rechtsherzkatheter ist, wird in Deutschland hauptsächlich die Vena femoralis gewählt [5, 32]. Für einen Linksherzkatheter kann zudem die Arteria femoralis genutzt werden [23, 32]. Die häufigsten Gründe für die Durchführung einer Endomyokardbiopsie sind die frühzeitige Erfassung einer Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation und zur Diagnostik von Kardiomyopathien [32]. Zudem ist sie der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Myokarditis sowie zur Abklärung deren Ätiologie, da sich hieraus die therapeutischen Maßnahmen ergeben und Aussagen zur Prognose getroffen werden können [27, 37, 72, 82, 86, 91, 92, 118, 120]. Im Hinblick dieser strategischen Bedeutung sollte die Endomyokardbiopsie daher bereits sehr früh im Krankheitsverlauf durchgeführt werden [32, 79, 86]. Zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Myokarditis-suspekter klinischer Präsentation des Patienten sollten mindestens eins der Symptom-Kriterien und zusätzlich mindestens eins der diagnostischen Kriterien erfüllt sein, die in Tabelle 3 aufgeführt sind [27]. Ist der Patient asymptomatisch, sollten mindestens zwei diagnostische Kriterien erfüllt sein [27].

Vor einer Biopsie sollte anhand der bereits gewonnen klinischen Informationen die Entscheidung erfolgen, ob die Proben aus dem rechten oder linken Ventrikel des Patienten entnommen werden, da eine inflammatorische Kardiomyopathie einseitig beziehungsweise seitenbetont auftreten kann [27]. Zur Planung einer gezielten Biopsie bieten sich daher die bildgebenden Befunde der im Vorfeld durchgeführten Echokardiografie und MRT-Untersuchung an [12, 17, 72]. Damit die Möglichkeit eines sampling errors weiter reduziert wird, empfiehlt sich die Entnahme mehrerer (mindestens 3) Biopate mit jeweils ein bis zwei Millimetern Durchmesser [82]. Zur Verlaufskontrolle einer gezielten Therapie oder bei Verdacht auf einen sampling error, zum Beispiel bei ungeklärtem Fortschreiten einer Herzinsuffizienz, kann wiederholt eine Gewebeentnahme indiziert sein [27]. Zu den Komplikationen der Endomykardbiopsie gehören Herzrhythmusstörungen, die Perforation des Myokards mit resultierender Perikardtamponade und embolische Ereignisse, wobei die Komplikationsrate bei <1% liegt [26, 47, 71, 152].

Kategorie	Kriterien
Symptome:	<ul style="list-style-type: none"> - akuter Brustschmerz, perikardial oder pseudoischämisch - neue/akute (Tage bis 3 Monate) oder progrediente Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung und/oder Fatigue - subakute/chronische (> 3 Monate) oder progrediente Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung und/oder Fatigue - Palpitationen und/oder Arrhythmien unklarer Genese und/oder Synkopen und/oder überlebter plötzlicher Herzstillstand (Reanimation) - kardiogener Schock unklarer Genese
Diagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> - neuer abnormer EKG-Befund: AV-Blockierung I. bis III. Grades oder Schenkelblock oder ST-Streckenveränderung, Sinusarrest, ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern und Asystolie, Vorhofflimmern, abnormale Q-Welle, supraventrikuläre Tachykardie - Labor: erhöhtes Troponin T, erhöhtes Troponin I - Echokardiografie, Angiografie oder MRT mit neuer links- und/oder rechtsventrikulärer struktureller oder funktioneller Veränderung: regionale oder globale systolische oder diastolische funktionelle Abweichung, mit oder ohne ventrikulärer Dilatation, mit oder ohne verbreiteter Herzwanddicke, mit oder ohne Perikarderguss, mit oder ohne intrakardialen Thrombus - Gewebeveränderung im MRT: Ödem und/oder Late-Gadolinium-Enhancement

Tabelle 3: Kriterien einer Myokarditis-suspekten klinischen Präsentation [27, 32].

Unmittelbar nach Entnahme der Gewebeproben sollte ein Teil in gepuffertem Formaldehyd fixiert werden zur lichtmikroskopischen Untersuchung anhand der Dallas-Kriterien (Nachweis entzündlicher, in der Regel lymphozytärer Infiltrate im Myokard mit und ohne Myozyten-Nekrosen) [9, 10, 27, 72]. Da die Aussagekraft der Dallas-Kriterien limitiert ist, die Ätiologie nur eingeschränkt geklärt wird und zudem nicht-zelluläre Entzündungen übersehen werden können, wird empfohlen einen Teil der Myokardproben immunhistochemisch und einen weiteren Teil kryokonserviert oder in RNAlater fixiert molekularbiologisch zu untersuchen [15, 26, 38, 59, 82, 91, 92]. Bei der Immunhistochemie können sowohl mono- als auch polyklonale Antikörper zum Einsatz kommen und zur Identifizierung sowie Charakterisierung des entzündlichen Infiltrates beitragen [81, 91, 92]. Angewandt werden beispielsweise CD3-Antikörper für T-Lymphozyten, Anti-CD68 für Makrophagen und Anti-HLA II für professionell Antigen-präsentierende Zellen [85]. Ein Biopat gilt als entzündlich infiltriert, wenn sich immunhistochemisch ≥ 14 Leukozyten pro mm^2 finden einschließlich von bis zu 4 Monozyten pro mm^2 und ≥ 7 CD3-positive T-Lymphozyten pro mm^2 [27, 71, 92, 118]. Molekularbiologisch kann aus der Myokardprobe mittels PCR die DNA beziehungsweise mit vorgeschalteter reverser Transkription die RNA des viralen Genoms im Falle einer viralen Myokarditis ermittelt werden [37, 82]. Es empfiehlt sich beim PCR-Nachweis des viralen Genoms immer Positiv- und Negativkontrollen durchzuführen [27, 82]. Zudem sollte die PCR auch mit Blutproben des Patienten erfolgen zum Nachweis einer systemischen Virusinfektion oder zum Ausschluss persistierender infizierter Blutzellen, welche ein Biopat kontaminieren können [27, 82].

1.6 Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie

Sowohl kardial dekompensierte als auch kompensierte Patienten, die Myokarditis-suspekt sind (siehe Tabelle 3), sollten stationär aufgenommen werden und initial ein Monitoring erhalten [27, 66]. Bei Zeichen einer Herzinsuffizienz wird das Vorgehen anhand der entsprechenden Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie angeraten [27, 99]. Insbesondere in der akuten Phase der Erkrankung wird eine konsequente körperliche Schonung empfohlen [72, 114, 134]. Sportliche Aktivitäten sollten erst nach sechs Monaten wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt die

linksventrikuläre Funktion hat sich normalisiert und sofern keine relevanten kardialen Arrhythmien bestehen [71, 95]. Zu den weiteren allgemeinen Maßnahmen zählen eine regelmäßige Gewichtskontrolle, eine strenge Flüssigkeitsbilanzierung durch Einfuhrbeschränkung, kochsalzarme Diät, die Vermeidung von Alkohol und eine Nikotinabstinenz [134]. In Abhängigkeit der Schwere der Herzinsuffizienz und des Ansprechens auf die Therapie kommen stufenweise medikamentöse bis hin zu apparativen Maßnahmen zum Einsatz, wie in Abbildung 3 dargestellt [99].

Der frühzeitige Einsatz eines ACE-Hemmers beziehungsweise AT1-Blockers mildert ein ungünstiges (maladaptives) Remodeling des Herzens und es ist möglich, das Fortschreiten einer erworbenen dilatativen Kardiomyopathie zu verlangsamen [13, 38, 72, 122]. Diuretika, einschließlich Aldosteron-Antagonisten, sorgen einerseits für eine Reduzierung der Vorlast, verbessern das kardiale Remodeling und entschleunigen andererseits ebenfalls den Progress einer erworbenen dilatativen Kardiomyopathie [72, 116, 142]. Unter Betablockern kommt es zu einer verbesserten ventrikulären Funktion, einem günstigeren Outcome und einer reduzierten Sterblichkeitsrate [71, 72, 99]. Für Vertreter aller oben aufgeführten Substanzklassen finden sich zudem Hinweise für eine antiinflammatorische Wirkung [13, 53, 54, 119, 122, 154]. Als adjuvante Therapie wirkt Ivabradin als Möglichkeit der Herzfrequenzkontrolle dem Fortschreiten der Herzinsuffizienz entgegen [99, 135]. Herzglykoside senken einerseits die Morbidität von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, können jedoch proinflammatorisch wirken und zu ungünstigen Interaktionen mit Betablockern führen [97]. Vor dem Einsatz apparativer Maßnahmen sollte zunächst die medikamentöse Therapie ausgeschöpft werden, wobei jedoch insbesondere Patienten mit kardialer Sarkoidose und Riesenzellmyokarditis von dem frühzeitigen Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) profitieren [30, 97, 104]. Auch das Auftreten von symptomatischen ventrikulären Herzrhythmusstörungen und ein überlebter Herzstillstand machen die Implantation eines ICD notwendig [39, 72]. Bei einem NYHA-Stadium II-IV, einer $EF \leq 35\%$ und einem Schenkelblock kann eine kardiale Resynchronisationstherapie indiziert sein [39, 141].

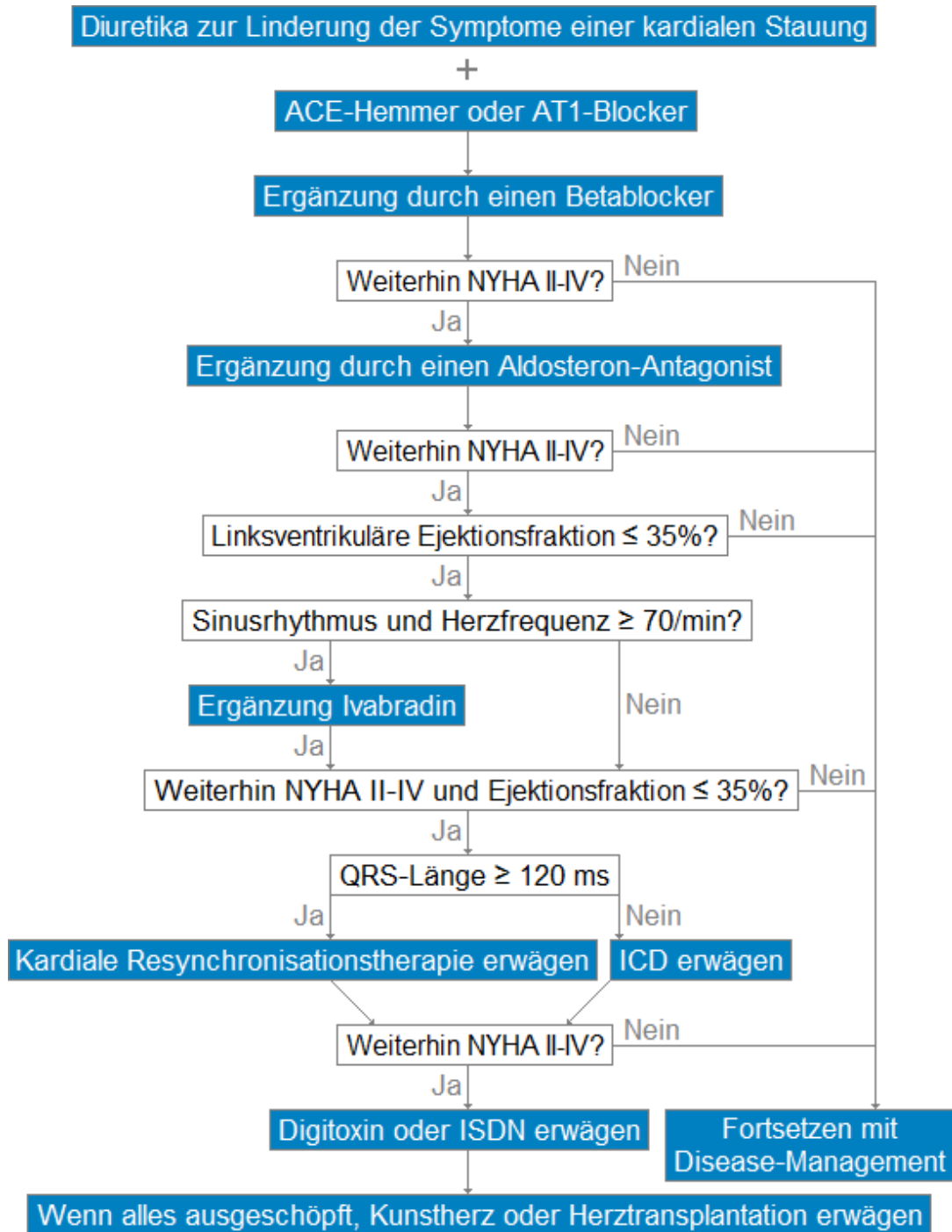


Abbildung 3: Symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz bei Myokarditis beziehungsweise inflammatorischer Kardiomyopathie [99].

ACE = Angiotensin Converting Enzyme; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp I;

ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; ISDN = Isosorbiddinitrat;

NYHA = New York Heart Association

Ein AV-Block II. bis III. Grades macht die Anlage eines temporären Schrittmachers und bei persistierendem Befund die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig [27, 39]. Dabei sollte bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bevorzugt ein biventrikulärer Schrittmacher eingesetzt werden [27, 39]. Trotz leitliniengerechter pharmakologischer sowie apparativer Therapie kann bei ausbleibender Stabilisierung eines hämodynamisch instabilen Patienten eine Herztransplantation bereits in der akuten Phase der Myokarditis erforderlich sein [27, 99]. Wobei die Implantation eines mechanischen, ventrikulären Unterstützungssystems die Zeit bis zur Erholung des Herzens oder Transplantation überbrücken kann [66, 99].

Für die Anwendung einer spezifischen Therapie im Sinne einer antiviralen oder immunmodulatorischen Therapie bei Myokarditis zeigt sich in der Literatur aktuell kein wesentlicher Benefit [27, 72]. Ausnahmen bilden die antiviralen Therapien mit Aciclovir, Ganciclovir und Valciclovir bei Herpesviren beziehungsweise mit Interferon-beta bei Enteroviren wie Coxsackie, welche die Viruslast nachweisbar senken [76, 78, 146]. Auch für den Einsatz von antiinflammatorischen Medikamenten, IVIG oder Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin und Cyclophosphamid zeigen sich keine überzeugenden Vorteile [27, 72, 96, 100, 146]. Nur nach definitivem Ausschluss einer infektiösen Genese der Myokarditis kann eine immunsuppressive Therapie im Fall einer kardialen Sarkoidose, Riesenzellmyokarditis oder assoziierten bekannten extrakardialen Autoimmunerkrankung erfolgen [27, 33, 64, 66].

1.7 Fragestellung

Es wird davon ausgegangen, dass die Prognose von Patienten mit Herzmuskelentzündung von der klinischen Präsentation, einzelner diagnostischer Parameter, dem Krankheitsstadium und der Ätiologie abhängig sind [26, 27, 66, 72, 120]. Demgegenüber wird die Rolle der Endomyokardbiopsie-Befunde als prognostische Faktoren kontrovers diskutiert [26, 27, 57, 71, 72, 151]. Bisher gelten das NYHA-Stadium, die rechtsventrikuläre Funktion, der arterielle beziehungsweise pulmonalarterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, das Auftreten von Synkopen und das Vorliegen eines Schenkelblocks im EKG als mögliche Prädiktoren für einen kardialen Tod und eine Herztransplantation [17, 72, 88, 140].

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, welche initialen klinischen und paraklinischen Befunde von Patienten aus der Zentralklinik Bad Berka vorliegen, die im Zeitraum von 2006 bis 2011 die bioptisch gesicherte Diagnose einer inflammatorischen Kardiomyopathie erhielten. Dabei fanden auch die Befunde der Labordiagnostik, der Herzkatheteruntersuchung mit Endomyokardbiopsie, der Elektrokardiografie, der Echokardiografie und der Magnetresonanztomografie Berücksichtigung. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, welche Follow-up-Daten sich aus diesem ermittelten Patientenkollektiv erheben lassen. Wobei zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle Werte wie das NYHA- und CCS-Stadium und die Medikation eingeschlossen wurden. Außerdem wurde ermittelt, ob im Zeitraum des Follow-up eine Reanimation, die Implantation eines ICD, Schrittmachers, ventrikulären Unterstützungssystems oder eine Herztransplantation erfolgten. Ziel war es schließlich herauszuarbeiten, inwieweit bei Aufnahme bestehende Untersuchungsergebnisse von Patienten mit bioptisch gesicherter inflammatorischer Kardiomyopathie eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf im Follow-up zulassen. Hieraus sollte geschlossen werden, welche erhobenen initialen Befunde sich als Prognoseprädiktoren einer inflammatorischen Kardiomyopathie eignen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und klinische Daten

Für die vorliegende klinische retrospektive Untersuchung wurden aus der Patienten-Datenbank der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka alle Fälle einbezogen, bei denen im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2011 eine inflammatorische Kardiomyopathie mittels Endomyokardbiopsie histologisch und immunhistochemisch gesichert werden konnte. Aus 24.275 Patienten wurden insgesamt 683 mit der initialen Verdachtsdiagnose inflammatorische Kardiomyopathie ermittelt. Aus diesem Kollektiv wiederum konnte bei 502 Patienten (entspricht einer Inzidenz von 2%) die Diagnose bioptisch gesichert werden, sodass deren während des stationären Aufenthalts erhobenen Befunde ausgewertet worden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik wurden von den Patienten folgende eigenanamnestische Daten erfasst: Alter, Geschlecht, bekannte Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, COPD, pAVK und KHK. Zudem wurden Angaben über eine transitorisch ischämische Attacke, einen Myokard- oder Hirninfarkt in der Eigenanamnese berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Informationen über früher durchgeführte Koronararterien-Bypässe, perkutane Koronarinterventionen, Schrittmacher- und ICD-Implantationen gesammelt.

Es wurde festgehalten, wie lange die Symptomatik bereits vor Aufnahme in die Klinik bestand, ob sich eine Synkope ereignete und ob eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden musste. Weiterhin wurde das Vorliegen von Erschöpfung, febriler Körpertemperatur, auskultatorischen Rasselgeräuschen, einer Jugularvenendistension, peripheren sowie pulmonalen Ödemen und eines akuten Koronarsyndroms berücksichtigt. Am Aufnahmetag wurde das CCS- sowie NYHA-Stadium, der Body-Mass-Index (BMI), die Ejektionsfraktion und der Blutdruck bestimmt.

Die oben genannten klinischen Daten wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten der Datenbank der Zentralklinik Bad Berka entnommen und die im Folgenden erläuterten Befunde der apparativen Diagnostik analysiert.

Darüber hinaus erfolgte der Zugriff auf die Biopsiekartei des Labors für Pathologie und Zytologie Bad Berka zur Ermittlung der Endomyokardbiopsie-Befunde. Weiterhin wurden die EKG- und MRT-Befunde sowie die Protokolle der Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchungen eingesehen.

2.2 Laborparameter

Bei Aufnahme in die Klinik erfolgte eine Blutabnahme am liegenden Patienten mittels großlumiger Kanülen über ein Aspirationssystem unter standardisierten Bedingungen. Im Labor der Klinik wurden in nativen Blutentnahmeröhrchen folgende Serumwerte bestimmt: Kalium, Kreatinin, C-reaktives Protein, Kreatinkinase und Troponin. In den durch ein Kaliumsalz der EDTA antikoagulierten Blutentnahmeröhrchen wurden folgende Parameter erhoben: N-terminale Propetid Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Hämoglobin und Leukozyten. Die Referenzbereiche der ermittelten Laborparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Parameter	Referenzbereich	
Kalium im Serum	3,5-5,1 mmol/l	
Kreatinin im Serum	Männer: 53 - 110 µmol/l	Frauen: 44 - 97 µmol/l
C-reaktives Protein	< 5 mg/dl	
Kreatinkinase	Männer: < 0,170 x 10 ³ U/l	Frauen: < 0,145 x 10 ³ U/l
Troponin	< 0,1 ng/ml	
NT-proBNP	<125 pg/ml	
Hämoglobin	Männer: 8,5 - 11 mmol/l	Frauen: 7,5 - 10 mmol/l
Leukozyten	4-10 x 10 ³ /µl	

Tabelle 4: Bei Aufnahme erhobene Laborparameter und deren Referenzbereich.

NT-proBNP = N-terminales Propetid Brain Natriuretic Peptide

2.3 Apparative Diagnostik

2.3.1 Elektrokardiografie

Zum Zeitpunkt der Aufnahme erfolgte am liegenden Patienten in Ruhe die Aufzeichnung der Ableitungen eines konventionellen 12-Kanal-EKGs. Das Schreiben erfolgte durch unterschiedliche medizinisch-technische Assistenten und die Auswertung der EKG-Befunde wurde von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt und dokumentiert.

Berücksichtigt werden das Vorliegen folgender erhobener Befunde: Herzfrequenz, PQ-Intervall, QRS-Dauer, QT-Intervall und Negativierung der T-Welle. Ein Sinusrhythmus lag vor bei abgrenzbaren P-Wellen, die einem QRS-Komplex vorausgingen und regelmäßige PP-Intervalle aufwiesen. Berücksichtigt wird das Vorliegen eines atrioventrikulären Blocks bei einem PQ-Intervall >200 ms (AV-Block I. Grades), ausbleibenden Erregungsübertragungen vom Vorhof auf die Kammer (AV-Block II. Grades) oder dissoziierten Vorhof- und Kammer-Erregungen (AV-Block III. Grades). Eine ST-Strecken-Hebung lag bei einer Amplitude $>0,1$ mV in den Extremitäten-Ableitungen I, II, III und aVF beziehungsweise $>0,2$ mV in den Brustwandableitungen vor. Ein Schenkelblock bestand bei einer QRS-Dauer >110 ms.

2.3.2 Transthorakale Echokardiografie

Es erfolgte im Verlauf des Klinikaufenthalts eine mittels Ultraschall durchgeführte farbkodierte, zweidimensionale Darstellung des Herzens am in Linksseitenlage befindlichen Patienten. Dabei wurde der Schallkopf subkostal, apikal und parasternal auf dem Thorax positioniert. Im Rahmen dessen erfolgte die Beurteilung des Herzens in drei Ebenen: die Längsachse von parasternal sowie apikal, die Querachse von parasternal und den Vierkammer- beziehungsweise den Fünfkammerblick von apikal und subkostal. Die Echokardiografie und Befundung wurde von verschiedenen Untersuchern durchgeführt und dokumentiert. Mittels der Scheibchensummationsmethode nach Simpson erfolgte die Bestimmung der Ejektionsfraktion. Mit Hilfe des M-Mode-Verfahrens nach Teichholz wurden folgende Befunde erhoben: Durchmesser des linken Vorhofes, linksventrikulärer enddiastolischer sowie endsystolischer Durchmesser, Dicke des Kammerseptums, Dicke der posterioren Herzwand und rechtsventrikulärer Druck. Die Referenzwerte der oben genannten Parameter richten sich nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography und sind in Tabelle 5 aufgeführt. Zudem wird das dokumentierte Vorliegen eines Perikardergusses, Herzthrombus und einer Herzklappendysfunktion (Schweregrad I-IV) mit einbezogen.

Parameter	Referenzbereich (Mittelwert \pm Standardabweichung)	
	Männer	Frauen
Ejektionsfraktion	62 \pm 5 %	64 \pm 5 %
LVEDD	50,2 \pm 4,1 mm	45 \pm 3,6 mm
LVESD	32,4 \pm 3,7 mm	28,2 \pm 3,3 mm
LA-Durchmesser	30 – 40 mm	27 – 38 mm
Dicke Kammerseptum	6 – 10 mm	6 – 9 mm
Dicke Herzhinterwand	6 – 10 mm	6 – 9 mm

Tabelle 5: Parameter der Echokardiografie und deren Referenzbereiche laut den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [80].

LA = linker Vorhof; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser;

LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

2.3.3 Herzbildgebung mittels Magnetresonanztomografie

Während des stationären Aufenthalts wurde nach klinischer Indikationsstellung, Aufklärung und Einwilligung des Patienten ein Kardio-MRT durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla-MRT des Typs Siemens MAGNETOM® Sonata (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Technisch wurde eine Phased-Array-Empfangsspule verwendet und die Synchronisierung durch eine EKG-Triggerung genutzt. Weiterhin fand als Programm die Cine-Technik mit TrueFISP-Sequenz Anwendung. Dargestellt wurden Scans in der kurzen Achse sowie der Vierkammerebene mit T2-Wichtung und Fettsättigung. Zudem erfolgte in T1-Wichtung die intravenöse Gabe des Kontrastmittels Gadolinium, welches 5 bis 15 Minuten nach Injektion bei Myokarditis zu einem Late-Enhancement führen kann [128, 153]. Für diese Arbeit werden das dokumentierte Vorliegen eines Late-Enhancements, Ödems, Thrombus, Perikardergusses und der MRT-gestützte Nachweis einer Myokarditis berücksichtigt. Weiterhin werden folgende mittels MRT bestimmte Parameter mit einbezogen: Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer sowie endsystolischer Durchmesser und Volumenindex.

2.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung

Alle Patienten erhielten vor Endomyokardbiopsie eine Linksherzkatheteruntersuchung mit koronarer Angiografie zum Ausschluss einer Koronargefäßerkrankung. Im Verlauf des Klinikaufenthalts wurde nach klinischer Indikationsstellung, Aufklärung und Einwilligung des Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hierzu erfolgte nach Desinfektion und Lokalanästhesie überwiegend die Punktion der Vena femoralis dextra. Nach erfolgreicher Punktion wurde mittels der Technik nach Seldinger eine Schleuse in der Zugangsvene angebracht. Nachfolgend wurde ein Katheter anterograd über das venöse Gefäßsystem in den rechten Vorhof sowie Ventrikel eingebracht und die Lage röntgenologisch kontrolliert. Es erfolgte die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks, Pulmonalarteriendrucks, rechtsatrialen sowie rechtsventrikulären Drucks und pulmonalvaskulären Widerstandes. Das Herzminutenvolumen wurde mittels dem Fickschen Prinzip bestimmt. Im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und die Berechnung des HZV, des Herzindex sowie des Cardiac-Power-Index. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde durch eine Kontrastventrikulografie in 30° rechter vorderer und 60° linker vorderer Schrägprojektion ermittelt. Bei Patienten mit Nierenversagen oder erhöhtem enddiastolischen Druck erfolgte keine Ventrikulografie. In diesem Fall wurde die Ejektionsfraktion durch die Echokardiografie mit der Methode nach Simpson bestimmt.

2.5 Endomyokardbiopsie

Während der Herzkatheteruntersuchung erfolgte über die Schleuse mittels verschiedener F7- oder F8-Führungskather (JR40/AL10/JL40, Medtronic, Danvers, Massachusetts) die Einbringung eines speziellen Biopsons (B-18110-S; 4,5 mm³, Monheim, Deutschland) in die rechte Herzkammer zur Probenentnahme. Die Lokalisation für eine Biopsieprobe (Kammerwand des rechten oder linken Ventrikels) wurde mithilfe der Befunde der Echokardiografie oder Magnetresonanztomografie des Herzens gewählt, um die Stichprobenfehler zu reduzieren und die Sensitivität sowie Spezifität des Verfahrens zu maximieren. Unter Durchleuchtungskontrolle in 60° linker vorderer

Schrägprojektion wurden mittels der Biopsiezange mindestens 4 Biopate (Median = 5) mit einem Durchmesser von 1 bis 3 mm aus der Ventrikelwand entnommen. Nach der Endomyokardbiopsie erfolgte das Ziehen des Katheters und der Schleuse. Die Punktionsstelle wurde durch Anlage eines Kompressionsverbands für 6 Stunden versorgt. Es folgte die weitere histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchung der entnommenen Myokardproben innerhalb von 24 Stunden im Labor für Pathologie und Zytologie der Zentralklinik Bad Berka.

2.6 Histologie, Immunhistochemie und Molekularbiologie

Zwei bis drei Biopsieproben wurden in 4% phosphatgepufferter Formaldehydlösung fixiert. Sie dienten einerseits für die lichtmikroskopische Untersuchung als Paraffin-Schnittpräparat aufgearbeitet in Hämatoxylin-, Eosin-, Masson-Trichrom- und Giesmsa-Färbung. Andererseits wurden sie für die Durchführung der Immunhistologie genutzt. Hierfür kamen monoklonale Antikörper zum Einsatz, welche die infiltrierenden Zellen im Probematerial lokalisierten und identifizierten. Als Marker für T-Lymphozyten wurde ein CD3-Antikörper (Dako, Hamburg, Deutschland) und für aktivierte T-Gedächtniszellen ein CD45RO-Antikörper (Dako, Hamburg, Deutschland) angewandt. Die Identifizierung von Makrophagen erfolgte mittels MAC387 (monoklonaler Antikörper aus der Maus reagiert auf menschliche Makrophagen; LINARIS, Dossenheim, Deutschland). Zudem wurden monoklonale Antikörper des Klons W6/32 (Dako, Hamburg, Deutschland) zur Darstellung der Expression von HLA I (HLA-ABC, auf allen kerntragenden Zellen) und des Klons CR3/43 (Dako, Hamburg, Deutschland) für HLA II (HLA-DP, auf professionellen Antigen-präsentierenden Immunzellen) sowie des Klons 1304 (BioLogo, Kronshagen, Deutschland) für CD54 (interzelluläres Adhäsionsmolekül 1) in Endothel und Interstitium verwendet. Das Ausmaß endothealer und interstitieller HLA-Aktivität wurde von einem Pathologen wie folgt graduiert: niedrige Aktivierung (Grad 1), niedrige bis mittlere Aktivierung (Grad 2), mittlere Aktivierung (Grad 3), mittlere bis starke Aktivierung (Grad 4) und starke Aktivierung (Grad 5). Zur Quantifizierung der entzündlich infiltrierenden Zellen wurde mittels eines High-Power-Objektivs an drei geeigneten Sektionen im Mikroskopiefeld die Anzahl positiver Zellen bestimmt, die sich im Umfeld aktiver Myokardzellen befanden, und

somit deren durchschnittliche Zellzahl ermittelt. Für die Einschätzung des Ausmaßes der Entzündung wird im Labor für Pathologie und Zytologie der Zentralklinik Bad Berka routinemäßig der „Inflammatory severity index“ verwendet. Hierzu wird das arithmetische Mittel aus den Quantifizierungen der infiltrierenden Zellen (CD3-, CD45R0- und MAC387-positive Zellen), endothealen und interstitiellen HLA-Aktivität errechnet. Ein Index $<1,2$ ist als keine Entzündung, ein Wert zwischen 1,2 und 1,69 als Entzündung und ein Mittelwert $\geq 1,7$ als schwere Entzündung definiert.

Die übrigen zwei bis drei Myokardproben wurden kryokonserviert zum PCR-Nachweis von viralen Genomen. Zur Anwendung kam eine nested PCR zur enzymatischen Amplifikation der Viren-DNA (PVB19, ADV, HHV-6) in zwei 30-Zyklen-Programmen mittels eines PerkinElmer® GeneAmp® PCR System 9600 (Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland). Bei RNA-Viren (Enteroviren zum Beispiel Coxsackievirus) erfolgte vor der PCR die Transkription der RNA in DNA mit reverser Transkriptase laut Protokoll des Herstellers (AGS GmbH, Heidelberg, Deutschland). Bei der PCR wurden auch amplifizierte Positiv- sowie Negativkontrollen durchgeführt und dokumentiert. Als zusätzliche interne Kontrolle der erfolgreichen Isolation der DNA wurde das Gene GAPDH mittels PCR ermittelt. Eine Myokardprobe galt als viral infiziert, wenn die Detektion eines viralen Genproduktes mittels automatisierter DNA-Sequenzierung der Amplifikate positiv ausfiel.

2.7 Follow-up

Bei den 502 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 466 (92,8%) durch einen Arzt oder eine hierfür eingewiesene Schwester nachverfolgt werden. Dies erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens, der in 398 Fällen schriftlich und in 68 Fällen telefonisch beantwortet wurde. Bei 21 Patienten, die im Zeitraum des Follow-up verstarben, erfolgte die Auskunft über die Todesumstände durch die Angehörigen. Die Datenerhebung wurde im Mittel 44 ± 29 Monate (Median 39 Monate) nach Diagnosestellung einer inflammatorischen Kardiomyopathie durchgeführt. Bei den 36 Patienten ohne Follow-up wurde in vier Fällen eine Datenerhebung abgelehnt und bei 32 Fällen konnte weder die aktuelle Adresse noch die aktuelle Telefonnummer ermittelt werden (Abbildung 4).

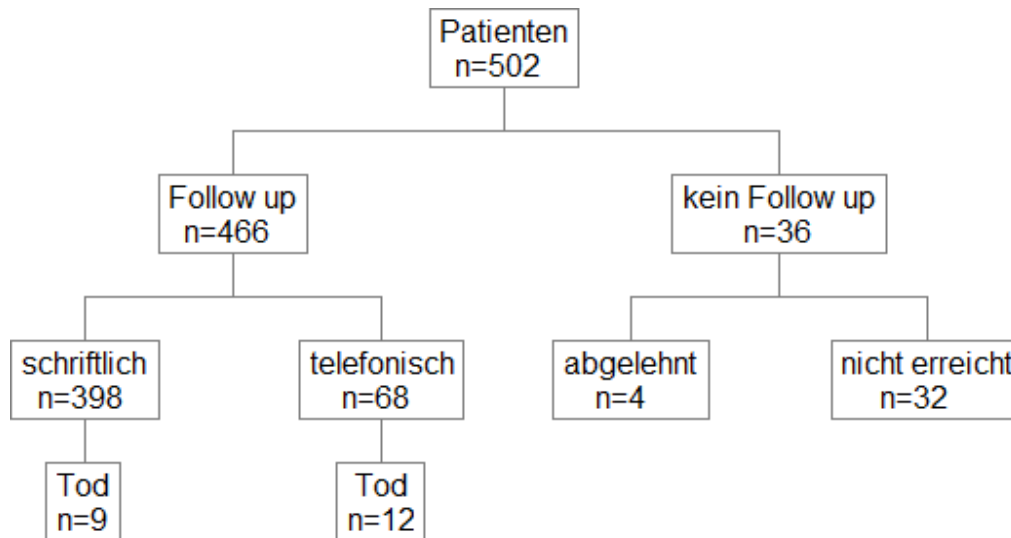


Abbildung 4: Flussdiagramm der Patienten des Follow-up.

2.8 Fragebogen

Die im Folgenden dargelegten Parameter wurden mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) erhoben und betreffen den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung des Follow-up. Es erfolgte die Befragung bezüglich des Vorliegens und Ausmaßes einer Dyspnoe anhand des NYHA-Stadiums. Weiterhin wurde nach pectanginösen Beschwerden und deren Ausprägung in Form der CCS-Stadien gefragt. Es wurden Informationen eingeholt, ob nach dem initialen Krankenhausaufenthalt die Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators erfolgte und ob ein Schock durch einen ICD ausgelöst wurde oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden musste. Darüber hinaus wurden die Patienten nach implantierten ventrikulären Unterstützungssystemen und erfolgter beziehungsweise geplanter Herztransplantation befragt. Erfasst wurde außerdem die aktuelle Medikamentenanamnese in Bezug auf Betablocker, ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Herzglykoside, Aldosteron-Antagonisten und andere Diuretika.

2.9 Statistische Analyse

Zur Speicherung und Auswertung der Daten sowie zur Erstellung der Tabellen diente die Software Microsoft Excel[®]. Zur statistischen Analyse wurde die Software GraphPad Prism[®] Version 6.02 (GraphPad Software, La Jolla, Kalifornien) für Microsoft Windows verwendet. Für die deskriptive Auswertung kontinuierlicher Variablen wurden als Lageparameter der Median sowie der arithmetische Mittelwert und als Streuungsmaße der Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentile) beziehungsweise die Standardabweichung berechnet. Die Beurteilung normalverteilter Variablen erfolgte mit dem D'Agostino-Pearson-Omnibus-Normalitäts-Test. Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte bei abhängigen, kontinuierlichen Variablen mit dem t-Test. Im Fall von quantitativen Daten mit normalverteilten Variablen wurde der Student-t-Test, andernfalls der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Um den Effekt der initial erhobenen klinischen sowie paraklinischen Einflussvariablen auf den primären kombinierten Endpunkt im Follow-up einzuschätzen, erfolgte eine Cox-Regressionsanalyse (proportionales Hazard Modell).

Als primärer kombinierter Endpunkt wurden folgende Ereignisse während des Follow-up definiert: kardialer Tod, überlebter plötzlicher Herzstillstand, Herztransplantation und Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems. Ein plötzlicher Herzstillstand wird definiert als unerwartet eintretender Tod mutmaßlich kardialer Ursache innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten von Symptomen, die eine kardiale Genese nahelegen. Ein überlebter Herzstillstand wird definiert als Reanimation mittels Durchführung einer Kardioversion, durch den erfolgreichen Schock eines ICD und durch kardiopulmonale Reanimation eines Patienten, der danach mindestens 28 Tage weiterlebte. Der Schock eines ICD wird definiert als automatisierte Entladung des Defibrillators getriggert durch ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern und dokumentiert als gespeicherte elektrokardiografische Daten. Das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, wird in der Analyse als Hazard Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

Für die zunächst bivariate Cox-Regressionsanalyse wurden die klinischen und paraklinischen Einflussvariablen jeweils in zwei (zum Beispiel Merkmal vorhanden und

Merkmal nicht vorhanden) oder mehr (zum Beispiel verschiedene Altersgruppen) Gruppen unterteilt. Zur Bestimmung der Hazard Ratio wurde für jede Einflussvariable jeweils eine Gruppe als Referenzgruppe festgelegt. Wenn sich in einer der Gruppen weniger als 20 Patienten befanden oder eine der Gruppen den Endpunkt nicht erreichte, wurde die Hazard Ratio und der p-Wert nicht berechnet, da die Datenbasis zu klein für eine belastbare Aussage ist. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde mittels einer Rückwärtsselektion berechnet. Dazu wurden schrittweise aus allen vorhandenen Einflussvariablen jene ausgeschlossen, deren p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 lag. Durch den wiederholten Ausschluss, beginnend beim Merkmal mit dem größten p-Wert, blieben die Einflussvariablen übrig, welche mindestens eine Gruppe enthielten, deren Signifikanzwert bei $<0,05$ lag. Die bivariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden mit Hilfe von Frau Hiltrud Niggemann (Diplomstatistikerin) durchgeführt. Überlebenskurven von Patienten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Fehlende Werte

In der vorliegenden Arbeit sollten aus einer Kohorte von 502 Patienten mit bioptisch gesicherter inflammatorischer Kardiomyopathie retrospektiv für jede Person anamnestische, symptomatische und diagnostische Parameter ermittelt werden, die im Rahmen des ersten Krankenhausaufenthaltes erhoben wurden. Jedoch war dies aufgrund fehlender Angaben in der Dokumentation nicht bei allen 502 Patienten lückenlos möglich, sodass bestimmte Parameter bei einzelnen Patienten fehlen können. Zum Beispiel ist nur bei 495 von den 502 Patienten (1,4% fehlende Werte) bekannt, ob initial Rasselgeräusche vorlagen oder nicht vorlagen. Aufgrund dessen schwankt die Patientengesamtzahl bei den einzelnen Parametern der in den folgenden Kapiteln dargestellten Ergebnisse. Dementsprechend bestehen auch fehlende Werte bei den 71 Parametern, die in der bi- und multivariaten Regressionsanalyse der 466 Patienten des Follow-up auf ihre potentiell prognostische Bedeutung untersucht wurden. Am Beispiel des oben bereits genannten Symptoms Rasselgeräusche wurde nur bei 459 von 466 Follow-up-Patienten (1,5% fehlende Werte) beim initialen Klinikaufenthalt dokumentiert, ob diese vorlagen oder nicht vorlagen. Kann aufgrund einer zu hohen Anzahl von fehlenden Werten keine belastbare Aussage über einen Parameter gemacht werden, dann wird im Folgenden darauf hingewiesen.

3.2 Patientenmerkmale

3.2.1 Alter und Geschlecht

Die insgesamt 502 Personen des Patientenkollektivs hatten am Aufnahmetag ein Alter zwischen 17 – 80 Jahren bei einem Mittelwert von 56 ± 14 (Median 58) Jahren. Dabei waren 71,9% (n=361) männlichen und 28,1% (n=141) weiblichen Geschlechts. Wie in Abbildung 5 ersichtlich, waren Frauen ab der Altersgruppe der 25- bis unter 30-jährigen vertreten und hatten einen zunehmenden Anteil am Gesamtkollektiv in den höheren Altersgruppen. Die Männer waren in mehr sowie vergleichsweise jüngeren Altersgruppen vertreten und erreichten ihren Altersgipfel zwischen dem 55. bis 59. Lebensjahr, während der Altersgipfel der Frauen zwischen dem 65. bis 69. Lebensjahr lag. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied der Altersgipfel macht sich auch grafisch gesehen in Abbildung 5 im Gesamtkollektiv als Doppelgipfel bemerkbar.

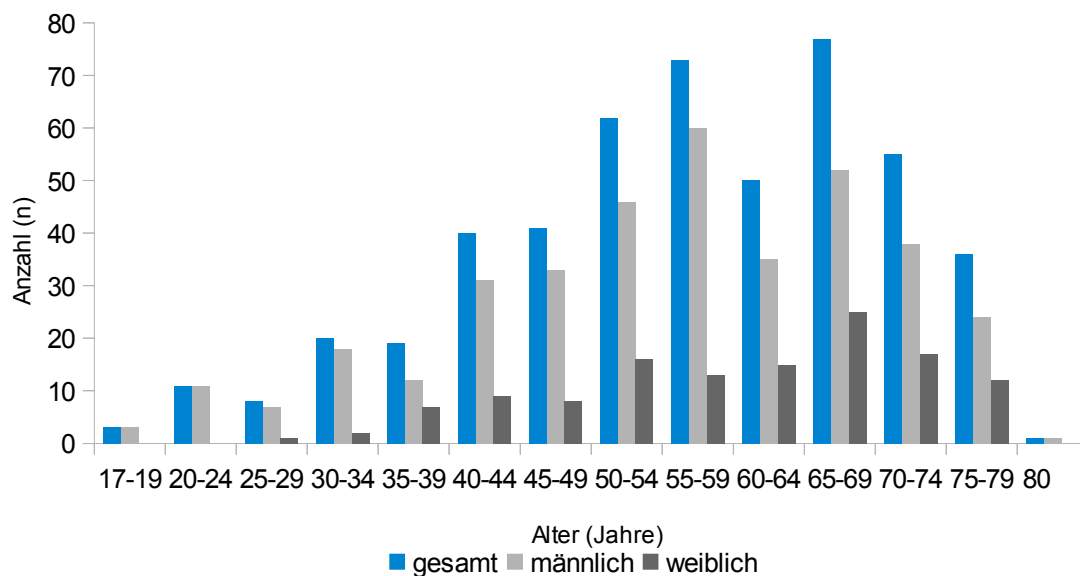


Abbildung 5: Altersverteilung im Gesamtkollektiv und nach Geschlechtern.

3.2.2 Begleiterkrankungen

Die häufigste Begleiterkrankung im Patientenkollektiv war eine arterielle Hypertonie, die in 321 von 500 Fällen (64,2%) vorlag. Insgesamt hatten 286 von 502 Patienten (57%) einen Nikotinabusus in der Eigenanamnese, wobei 123 Fälle (24,5%) aktive und 163 Fälle (32,5%) ehemalige Raucher waren. Als weitere Erkrankungen bestanden bei 41,1% eine Hyperlipoproteinämie (205/499) und bei 26,3% ein Diabetes mellitus (131/499). Zudem fanden sich unter den Patienten 11,8% (59/501) mit einer COPD, 8% (40/502) mit einem zurückliegenden Myokardinfarkt, 4,4% (22/501) mit einer zurückliegenden zerebralen Ischämie (Transitorische ischämische Attacke oder Hirninfarkt), 4,2% (21/501) mit einer KHK und 2,2% (11/501) mit einer pAVK.

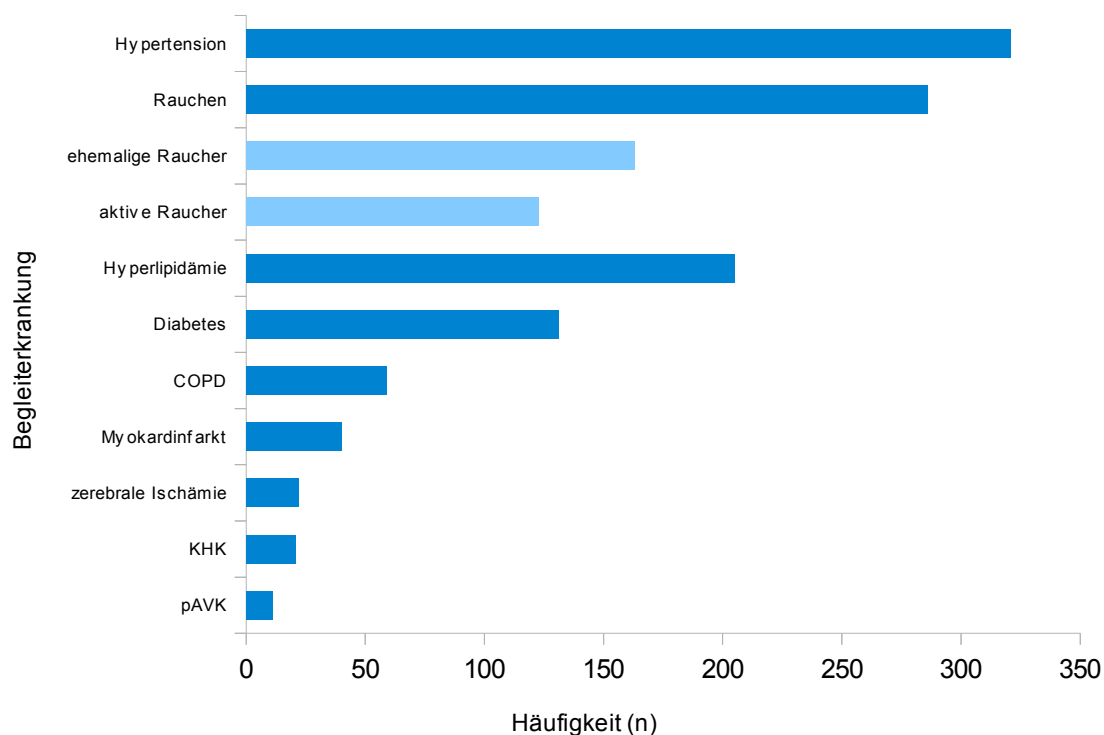


Abbildung 6: Häufigkeit der Begleiterkrankungen.

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK = koronare Herzkrankheit;
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.2.3 Medizinische Interventionen in der Anamnese

Unter den Patienten hatten 20 von 501 Fällen (3,9%) in der Vorgeschichte die Implantation eines Einkammer- beziehungsweise Zweikammer-Herzschrittlemacher und 3 von 500 Fällen (0,6%) einen biventrikulären Herzschrittlemacher (CRT). Weiterhin war bei 2,4% (12/502) eine perkutane Koronarintervention (PCI) im Laufe der Krankengeschichte erfolgt. Von den 1,4% (7/500) Patienten, die Träger eines ICD waren, wurde bei 42,9% (3/7) bereits ein Schock durch den Defibrillator ausgelöst. Außerdem waren bei 1,2% (6/501) ein oder mehrere Koronararterien-Bypässe im Laufe des Lebens durchgeführt worden.

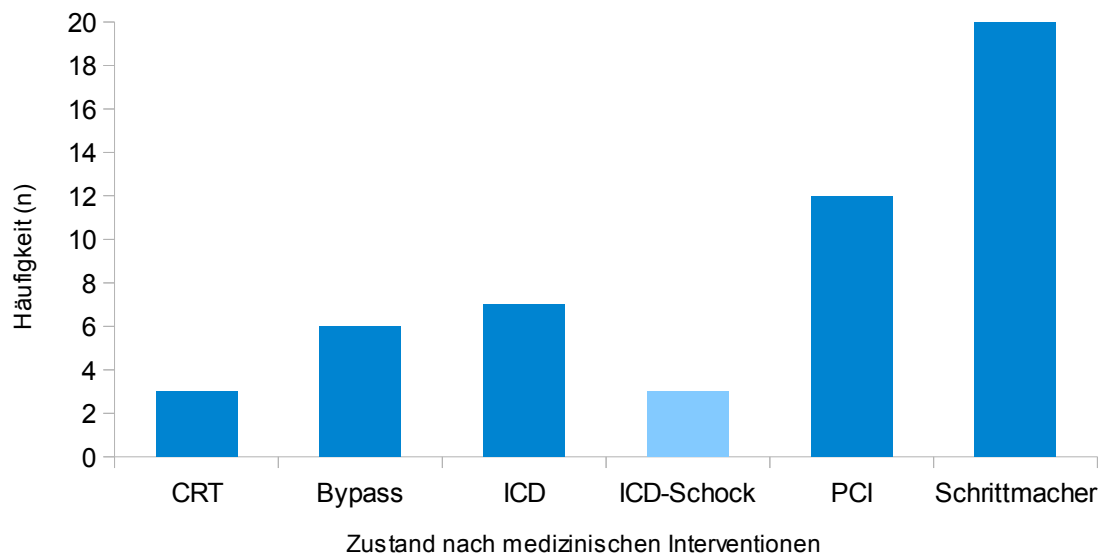


Abbildung 7: Häufigkeit früherer medizinischer Interventionen in der Anamnese.

CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; ICD = implantierter Kardioverter-Defibrillator;

PCI = perkutane Koronarintervention

3.3 Klinische Befunde bei Aufnahme

3.3.1 Klinischer Status

Im Mittel bestand die zur Aufnahme führende Symptomatik 86 ± 169 Tage (im Median 30 Tage) vor Eintreffen in der Klinik. Die Leitsymptome Dyspnoe und pectanginöse Beschwerden werden im Folgenden nicht aufgeführt und sind unter 3.2.2 gesondert behandelt. Unter den Patienten fanden sich 34,6% (173/500) mit einem Erschöpfungssyndrom, 24,9% (125/502) mit einem akuten Koronarsyndrom, 17,8% (89/500) mit febriler Körpertemperatur, 12,3% (61/495) mit auskultatorischen Rasselgeräuschen und 1,6% (8/500) mit einer Jugularvenendistension. Bei 19% (95/500) konnte ein peripheres beziehungsweise bei 12,2% (61/501) ein pulmonales Ödem festgestellt werden. In 31 von 501 Fällen (6,2%) ereignete sich eine Synkope und in 16 von 501 Fällen (3,2%) musste eine kardiopulmonale Reanimation erfolgen.

Der BMI der Patienten lag mit einem Mittelwert von $29 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ (Median 28 kg/m^2) in der Kategorie der Präadipositas. Echokardiografisch ergab sich eine Ejektionsfraktion von im Mittel $39 \pm 15 \%$ (Median 38%) entsprechend einer mittelgradig eingeschränkten Pumpfunktion. Die Mittelwerte des Blutdrucks lagen systolisch bei $133 \pm 22 \text{ mmHg}$ und diastolisch bei $80 \pm 11 \text{ mmHg}$. Der mittlere Blutdruck betrug im Mittel $97 \pm 13 \text{ mmHg}$.

Dauer der Symptomatik	Tage	
Mittelwert \pm Standardabweichung	86 ± 169	
Median (Interquartilabstand)	30 (2-90)	
Symptom, Syndrom oder Ereignis	Fälle (n)	Häufigkeit
Erschöpfungssyndrom	173/500	34,6%
Akutes Koronarsyndrom	125/502	24,9%
Fieber	89/500	17,8%
Peripheres Ödem	95/500	19,0%
Pulmonales Ödem	61/501	12,2%
Rasselgeräusche	61/495	12,3%
Synkope	31/501	6,2%
Reanimation	16/501	3,2%
Jugularvenendistension	8/500	1,6%

Tabelle 6: Dauer der Symptomatik und klinische Präsentation bei Aufnahme.

Parameter	Mittelwert \pm SD	Median (IQR)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	29 \pm 5,2	28 (25-31)
Ejektionsfraktion (%)	39 \pm 15	38 (28-50)
Blutdruck (mmHg):		
systolisch	133 \pm 22	
diastolisch	80 \pm 11	
mittlerer	97 \pm 13	

Tabelle 7: Ermittelter Body-Mass-Index, Ejektionsfraktion und Blutdruck bei Aufnahme.

3.3.2 NYHA- und CCS-Stadium

Bei Aufnahme konnte bei 75% (376/501) des Patientenkollektivs Zeichen einer Herzinsuffizienz mit dem Leitsymptom Dyspnoe festgestellt werden. Es wurde bei 28,7% (144/501) ein NYHA-Stadium I oder II und bei 46,3% (232/501) ein NYHA-Stadium III oder IV festgestellt. Weiterhin bestanden bei 52,2% (261/500) der Patienten pectanginöse Beschwerden. Dabei erreichten 26,6% (133/500) das Stadium I oder II und 25,6% (128/500) das Stadium III oder IV in der CCS-Klassifikation.

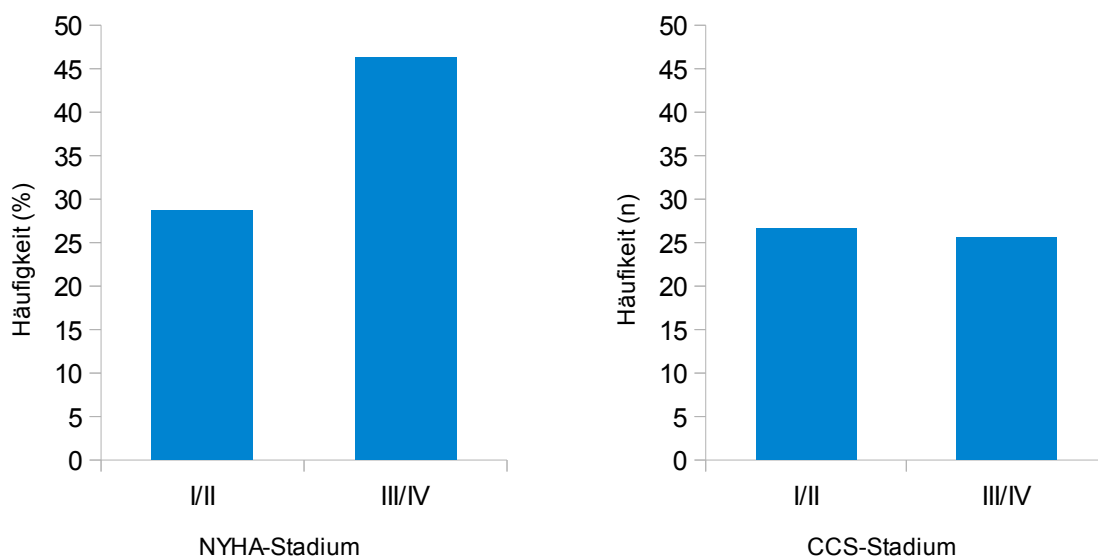


Abbildung 8: Häufigkeit der NYHA- und CCS-Stadien bei Aufnahme.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

3.4 Follow-up-Daten

3.4.1 Ereignisse während des Follow-up

Während des Follow-up waren 14,6% der Patienten (68/466) Träger eines Herzschrittmachers. Dabei hatten von diesen 68 Fällen 48 (70,6%) und somit der überwiegende Anteil dieser Gruppe ein neu implantiertes Gerät. 26,6% der Patienten (124/466) waren mit einem ICD versorgt, der bei 10,5% (13/124) bereits einen Schock ausgelöst hatte. Auch hier handelte es sich mit 117 von 124 Fällen (94,4%) im Großteil um ein neues Implantat, das erst während des Follow-up eingesetzt wurde und bei 10,2% (12/117) einen Schock ausgelöst hatte. Ein ventrikuläres Unterstützungssystem musste seit dem initialen Klinikaufenthalt bei 3 von 466 Patienten (0,6%) implantiert werden. Bei geringfügig mehr Personen (4/466) war eine Herztransplantation erfolgt beziehungsweise in Planung. Einen in der gesamten Krankengeschichte stattgehabten und überlebten plötzlichen Herzstillstand durch kardiopulmonale Reanimation, Kardioversion oder ausgelösten ICD-Schock gaben im Follow-up 5,8% (27/466) der Patienten an. Bei 21 dieser 27 Fälle handelte es sich um eine Wiederbelebung, die während des Follow-up stattfand. Insgesamt gab es im Bereich der medizinischen Interventionen 26 Patienten, die im Follow-up eine Herztransplantation hatten und/oder ein ventrikuläres Unterstützungssystem erhielten und/oder einen Herzstillstand überlebten und somit den primären kombinierten Endpunkt erreichten.

Medizinische Intervention	Fälle (n)	Häufigkeit
Herzschrittmacher	68/466	14,60%
- neu implantierter Herzschrittmacher	48/68	70,6% (der Fälle mit PM)
ICD	124/466	26,60%
- neuer ICD	117/124	94,4% (der Fälle mit ICD)
anamnestisch Schock durch ICD	13/124	10,5% (der Fälle mit ICD)
- neuer ICD-Schock	11/13	84,6% (der Schock-Fälle)
ventrikuläres Unterstützungssystem	3/466	0,6%
Herztransplantation	4/466	0,9%
Überlebter plötzlicher Herzstillstand	27/466	5,80%
- als neues Ereignis im Follow-up	21/27	77,8% (der Reanimationsfälle)

Tabelle 8: Medizinische Interventionen während des Follow-up.

ICD = implantierter Kardioverter-Defibrillator; PM = Herzschrittmacher

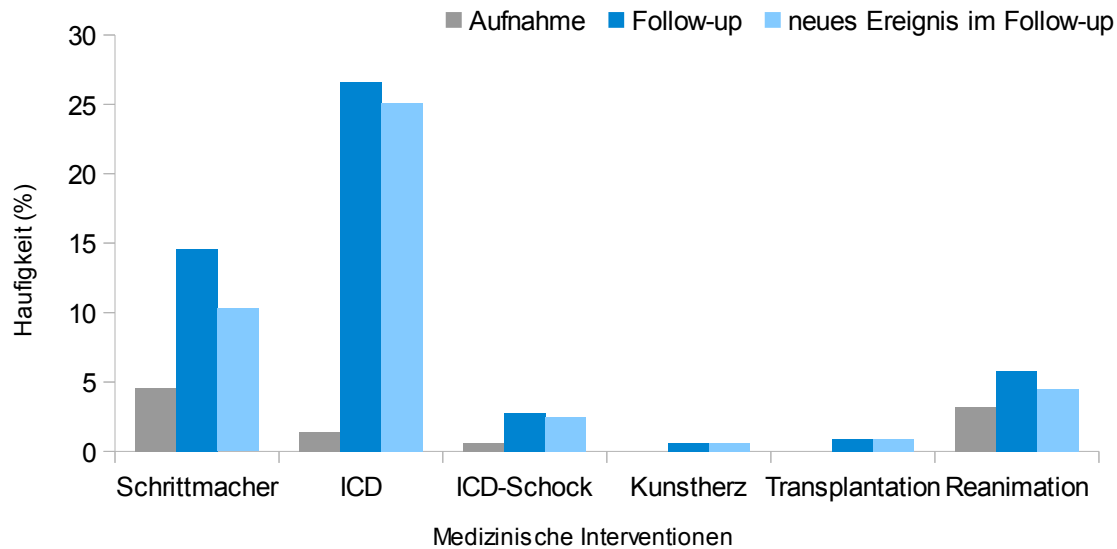


Abbildung 9: Häufigkeit medizinischer Interventionen während des Follow-up.

ICD = implantierter Kardioverter-Defibrillator

Während des Follow-up verstarben 21 von 466 Patienten (4,5%). Dabei kam es bei 3% (14/466) zu einem kardialen Tod, in 64,3% (9/14) der Fälle bedingt durch eine chronische Herzinsuffizienz, bei 28,6% (4/14) durch einen plötzlichen Herztod und bei 7,1% (1/14) durch einen akuten Myokardinfarkt. An nicht-kardialen Ursachen verstarben 1,5% (7/466) der Patienten, wobei in der Mehrheit dieser Fälle (71,4%, 5/7) eine Krebserkrankung der Grund war.

Von 466 Fällen erreichten insgesamt 40 (8,6%) den kombinierten Endpunkt (Auftreten folgender Ereignisse: kardialer Tod, überlebter plötzlicher Herzstillstand, Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems, Herztransplantation) während des Follow-up.

Ursache des Todes	Fälle (n)	Häufigkeit
gesamte Todesfälle	21/466	4,5%
kardial bedingt:	14/466	3,0%
Herzinsuffizienz	9/14	64,3%
plötzlicher Herztod	4/14	28,6%
akuter Myokardinfarkt	1/14	7,1%
nicht kardial bedingt:	7/466	1,5%
Karzinom	5/7	71,4%
Gastrointestinale Blutung	1/7	14,3%
Leberversagen	1/7	14,3%

Tabelle 9: Todesfälle während des Follow-up.

3.4.2 NYHA- und CCS-Stadium

Zum Zeitpunkt des Follow-up hatten 55,6% (259/466) des Patientenkollektivs Zeichen einer Herzinsuffizienz mit dem Leitsymptom Dyspnoe. Somit gaben im Vergleich zum initialen Klinikaufenthalt weniger Personen eine belastungsabhängige Luftnot an (19,4% Unterschied), wobei zu berücksichtigen ist, dass 9,9% (46/466) bezüglich dyspnoischer Beschwerden keine Angabe machten. Es wurde bei 27,5% (128/466) ein NYHA-Stadium I oder II und bei 28,2% (131/466) ein NYHA-Stadium III oder IV festgestellt. Diesbezüglich zeigt sich, dass hauptsächlich der Anteil höherer NYHA-Stadien abgenommen hat. 34,6% (161/466) der Fälle hatten keine Dyspnoe.

Weiterhin berichteten 25,1% (117/466) der Patienten über eine pectanginöse Symptomatik, womit sich hier mehr als eine Halbierung der Beschwerden im Vergleich zum initialen Klinikaufenthalt (27,1% Unterschied) ergibt. Jedoch ist dabei zu beachten, dass 10,7% (50/466) bezüglich pectanginöser Beschwerden keine Angabe machten. Es erreichten 12,9% (60/466) der Patienten das Stadium I oder II und 12,3% (57/466) das Stadium III oder IV in der CCS-Klassifikation. Auch hier zeigt sich für alle Stadien eine Halbierung der Häufigkeit im Vergleich zu den Ausgangswerten. 64,3% (299/466) der Fälle wiesen keine pectanginösen Beschwerden auf. 30,1% (140/466) der Patienten klagten weder über Dyspnoe noch über Angina pectoris.

Stadium	Fälle (n)	Häufigkeit
NYHA: 0	161/466	34,6%
I/II	128/466	27,5%
III/IV	131/466	28,2%
CCS: 0	299/466	64,3%
I/II	60/466	12,9%
III/IV	57/466	12,3%
NYHA 0 und CCS 0	140/466	30,1%

Tabelle 10: NYHA- und CCS-Stadien während des Follow-up.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

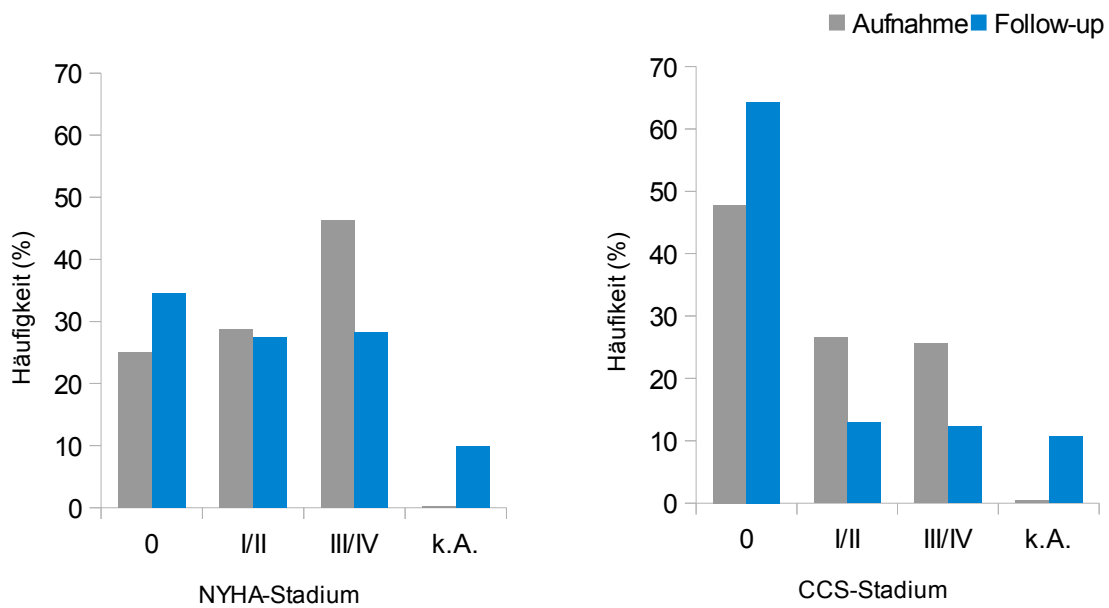


Abbildung 10: Häufigkeit der NYHA- und CCS-Stadien am Tag der Aufnahme und zum Zeitpunkt des Follow-up.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; k.A. = keine Angabe; NYHA = New York Heart Association

3.4.3 Medikation

Im Follow-up wurde die Einnahme folgender Medikamentenklassen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen angegeben: Betablocker gehörten mit 68% (317/466) am häufigsten zur Therapie. Ähnlich oft eingenommen wurden ACE-Hemmer beziehungsweise Angiotensin-Rezeptor-Blocker mit 67,2% (313/466).

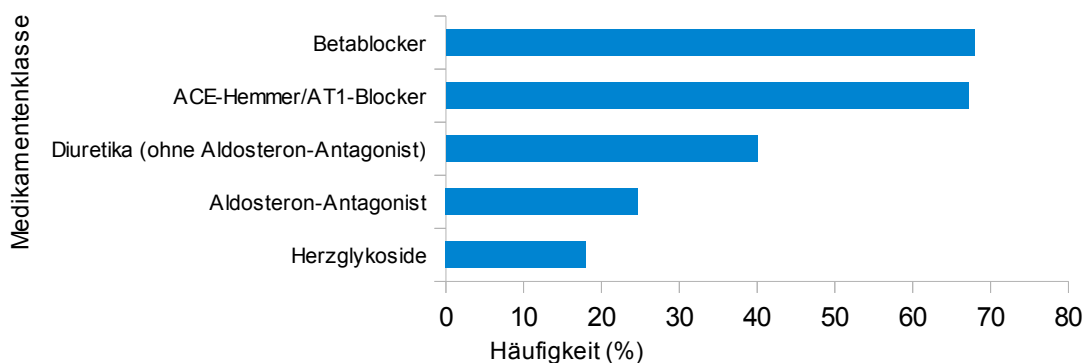


Abbildung 11: Häufigkeit verordneter Medikamente während des Follow-up.

ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1

Aldosteron-Antagonisten fanden sich bei 24,7% (115/466), während andere Diuretika bei 40,1% (189/466) vorhanden waren. Herzglykoside kamen bei 18% (84/466) zur therapeutischen Anwendung.

3.5 Bivariate Analyse

3.5.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die bei Aufnahme in die Klinik erhobenen Patientenmerkmale und sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Hinsichtlich des Alters zeigte sich bei den unter 40-Jährigen, der mit 58 von 466 Fällen (12,4%) kleinsten Gruppe, nur eine Person mit einem Ereignis. Demgegenüber erreichten in der mit 130 Fällen (27,9%) größten Altersgruppe, den 50- bis 59-Jährigen, 15 Patienten und somit im Vergleich zu den anderen Gruppen die meisten den primären Endpunkt während des Follow-up. Zudem stieg die Ereignisrate pro Jahr mit höherem Alter auf bis zu 3,7% Ereignisse pro Jahr (95%-KI 2,1-6,8) bei den über 70-Jährigen und war damit 7,4-fach höher als bei den unter 40-Jährigen. Bezüglich der Hazard Ratio wiesen im Vergleich zu den unter 40-Jährigen alle anderen Altersgruppen eine erhöhte Risikorate auf, wobei die Hazard Ratio nur bei den über 70-Jährigen mit 8,57 (95%-KI 1-73,79) an der Grenze zu statistischen Signifikanz erhöht war ($p=0,05$). Somit zeigt sich das Alter als möglicher Prognoseprädiktor für den primären kombinierten Endpunkt.

Im Vergleich der Geschlechter hatten die Männer mit 7,7% gegenüber den Frauen mit 10,9% anteilmäßig weniger Personen mit Ereignis und damit auch eine tendenziell geringere Ereignis- (2,1 versus 3 % pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio=0,75), wobei die Gruppe der Männer zahlenmäßig größer war (72,5% versus 27,5% der Fälle) und seitens des Ereignisrisikos kein signifikanter Unterschied bestand ($p=0,383$).

Patienten mit arterieller Hypertonie (65,7%) zeigten im Vergleich zur Gruppe ohne Blutdruckerhöhung (34,3%) einen höheren Anteil an Ereignissen (9,5% versus 6,9%). Die Hazard Ratio war bei Blutdruckhochdruckerkrankung auf das 1,57-fache erhöht (95%-KI 0,8-3,1) allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,19$).

Patienten- charakteristika	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Alter (Jahre): <40	58 (12,4%)	183,5	1 (1,7%)	0,5 (0,1-3,9)	Referenz- gruppe	-
40-49	67 (14,4%)	275,5	4 (6%)	1,5 (0,5-3,9)	2,31 (0,3-17,74)	0,42
50-59	130 (27,9%)	486,3	15 (11,5%)	3,1 (1,9-5,1)	5,49 (0,72-42)	0,101
60-69	117 (25,1%)	447,6	9 (7,7%)	2 (1-3,9)	3,94 (0,48-32,5)	0,203
>70	94 (20,2%)	293,4	11 (11,7%)	3,7 (2,1-6,8)	8,57 (1-73,79)	0,05
Geschlecht: weiblich	128 (27,5%)	474,3	14 (10,9%)	3 (1,7-5)	Referenz- gruppe	-
männlich	338 (72,5%)	1212,1	26 (7,7%)	2,1 (1,5-3,2)	0,75 (0,4-1,42)	0,383
Arterielle Hypertonie	305 (65,7%)	1084,3	29 (9,5%)	2,7 (1,9-3,8)	1,57 (0,8-3,1)	0,19
keine Hypertonie	159 (34,3%)	596,8	11 (6,9%)	1,8 (1-3,3)	Referenz- gruppe	-
Diabetes mellitus	126 (27,2%)	436,9	14 (11,1%)	3,2 (1,9-5,4)	1,74 (0,91-3,36)	0,096
kein Diabetes	338 (72,8%)	1244,2	26 (7,7%)	2,1 (1,4-3,1)	Referenz- gruppe	-

Tabelle 11: Häufigkeit von Ereignissen abhängig von Patientencharakteristika.

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

Bei den Personen mit (27,2%) und ohne (72,8%) Diabetes mellitus erreichten anteilmäßig mehr Patienten den kombinierten Endpunkt in der Gruppe mit Diabetes (11,1% versus 7,7%). Auch hier zeigten die Fälle mit Blutzuckerkrankheit eine tendenziell erhöhte, jedoch statistisch noch nicht signifikante Risikorate (Hazard Ratio 1,74; p=0,096).

3.5.2 Klinische Präsentation bei Aufnahme

Unter den Patienten mit dyspnoischen Beschwerden während des initialen Klinikaufenthaltes zeigten die Gruppen mit den niedrigen (30,6% NYHA I-II) und hohen (42,9% NYHA III-IV) Stadien einen ähnlich großen Anteil an Ereignissen mit 9,9% beziehungsweise 10,1% der Fälle. Vergleichsweise dazu war bei den Personen ohne Dyspnoe (26,5%) der Anteil weniger als halb so groß (4,4% mit Ereignis). Die

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio stieg mit höherem NYHA-Stadium. In der NYHA III-IV-Gruppe war die Risikorate im Vergleich zu der Gruppe ohne Dyspnoe signifikant um das 3,35-fache erhöht. Im Gegensatz dazu zeigte sich hinsichtlich pectanginöser Beschwerden der höchste Anteil an Ereignissen (12,5%) bei den Patienten ohne Angina pectoris bei initialer Aufnahme. Verglichen damit war der Ereignis-Anteil in den Gruppen mit CCS I-II (4,5% mit Ereignis) und CCS III-IV (4,6% mit Ereignis) um nahezu zwei Drittel niedriger. Bei beiden Stadiengruppen zeigte sich sowohl eine niedrigere Ereignisrate pro Jahr als auch eine statistisch signifikant niedrigere Risikorate (Hazard Ratio: 0,37 bei CCS I-II [p=0,029], 0,3 bei CCS III-IV [p=0,014]) im Vergleich zur Gruppe ohne Beschwerden. Damit könnten ein initial hohes NYHA-Stadium einen negativen und das initiale Vorliegen pectanginöser Beschwerden einen positiven Prognosefaktor für den primären kombinierten Endpunkt darstellen.

Stadium	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
NYHA: 0	123 (26,5%)	470,8	5 (4,1%)	1,1 (0,4-2,6)	Referenz- gruppe	-
I/II	142 (30,6%)	544,7	14 (9,9%)	2,6 (1,5-4,3)	2,65 (0,93-7,55)	0,067
III/IV	199 (42,9%)	659,9	20 (10,1%)	3 (2-4,7)	3,35 (1,2-9,34)	0,021
CCS: 0	224 (48,3%)	793,7	28 (12,5%)	3,5 (2,4-5,1)	Referenz- gruppe	-
I/II	133 (28,7%)	468,8	6 (4,5%)	1,3 (0,6-2,8)	0,37 (0,15-0,9)	0,029
III/IV	107 (23,1%)	417,8	5 (4,7%)	1,2 (0,5-2,9)	0,3 (0,12-0,78)	0,014

Tabelle 12: Ereignisse bei Personen mit und ohne Dyspnoe oder Angina pectoris.

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

Im Follow-up gab es ähnlich viele Patienten, deren Symptome beim initialen Klinikkontakt bereits über 28 Tage (50,8%) andauerten wie es Personen gab, die bis zu 28 Tage (49,2%) Symptome aufwiesen. Dabei hatten jene Fälle mit längerer Symptombdauer tendenziell weniger Ereignisse im Follow-up (7,7% versus 9,9%) und eine geringere Ereignisrate pro Jahr (2% versus 2,8%), wobei sich bezüglich der Risikorate kein signifikanter Vorteil (Hazard Ratio 0,73; p=0,31) dieser Gruppe zeigte.

Das Vorliegen einer Fatigue zur initialen Aufnahme wies einen leicht höheren Anteil an Ereignissen (9,4%) auf als das Fehlen einer Erschöpfungssymptomatik (7,9%).

Symptome, Ereignisse	Fälle n (%)	Personen-jahre	Ereignisse n (%)	Ereignisrate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Symptombdauer >28 Tage	235 (50,8%)	879,6	18 (7,6%)	2 (1,3-3,2)	0,73 (0,39-1,34)	0,31
Symptombdauer ≤28 Tage	229 (49,2%)	799,8	22 (9,6%)	2,8 (1,8-4,2)	Referenzgruppe	-
Fatigue	160 (34,5%)	592,3	15 (9,4%)	2,5 (1,5-4,2)	1,25 (0,66-2,36)	0,498
Keine Fatigue	304 (65,5%)	1089	24 (7,9%)	2,2 (1,4-2,8)	Referenzgruppe	-
Akutes Koronarsyndrom	117 (25,1%)	462,9	13 (11,1%)	2,8 (1,6-4,8)	1,19 (0,62-2,27)	0,597
Kein akutes Koronarsyndrom	349 (74,9%)	1223,4	27 (7,7%)	2,2 (1,5-3,2)	Referenzgruppe	-
Fieber	81 (17,4%)	302,3	7 (8,6%)	2,3 (1,1-4,9)	0,88 (0,37-2,09)	0,774
Kein Fieber	385 (82,6%)	1384,1	33 (8,6%)	2,4 (1,7-3,4)	Referenzgruppe	-
Peripheres Ödem	90 (19,4%)	294,2	9 (10%)	3,1 (1,6-5,9)	1,54 (0,73-3,25)	0,256
Kein peripheres Ödem	374 (80,6%)	1387,1	30 (8%)	2,2 (1,5-3,1)	Referenzgruppe	-
Pulmonales Ödem	57 (12,3%)	196,6	10 (17,5%)	5,1 (2,7-9,5)	2,63 (1,34-5,17)	0,005
Kein pulmonales Ödem	408 (87,7%)	1485,2	30 (7,4%)	2 (1,4-2,9)	Referenzgruppe	-
Pulmonale Rasselgeräusche	61 (13,1%)	191,9	10 (16,4%)	5,2 (2,8-9,7)	3,09 (1,53-6,25)	0,002
Keine pulmonalen Rasselgeräusche	404 (86,9%)	1494,4	29 (7,2%)	1,9 (1,3-2,8)	Referenzgruppe	-
Synkope	30 (6,5%)	106,3	8 (26,7%)	7,5 (3,8-15)	4,45 (2,19-9,02)	<0,0001
Keine Synkope	435 (93,5%)	1580	31 (7,1%)	2 (1,4-2,8)	Referenzgruppe	-
Reanimation	16 (3,4%)	57,5	7 (43,8%)	12,2 (5,8-25,5)	-	-
Keine Reanimation	449 (96,6%)	1624,2	33 (7,3%)	2 (1,4-2,9)	-	-
Jugularvenendistension	9 (1,9%)	25,4	0 (0%)	0	-	-
Keine Distension	456 (98,1%)	1660,9	39 (8,6%)	2,3 (1,7-3,2)	-	-

Tabelle 13: Häufigkeit von Ereignissen im Follow-up, Gruppen geordnet nach klinischen Merkmalen bei Aufnahme. Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern

Jedoch bestand kein wesentlicher Unterschied in der Ereignisrate pro Jahr (2,5% versus 2,2%) und keine signifikant höhere Risikorate (Hazard Ratio 1,25; $p=0,498$) für das Auftreten einer Fatigue. Anteilsmäßig erreichten mehr Patienten den primären Endpunkt im Follow-up, wenn das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms vorlag (11,1% versus 7,7%). Dabei zeigte sich eine leicht erhöhte Ereignisrate pro Jahr in der Gruppe mit Bild eines akuten Koronarsyndroms (2,8 versus 2,2), wobei mit einer Hazard Ratio von 1,19 (95%-KI 0,62-2,27) kein signifikant höheres Risiko ($p=0,597$) vorlag gegenüber der Gruppe ohne Bild eines akuten Koronarsyndroms. Personen mit (17,4%) und ohne (82,6%) Fieber während des initialen Klinikaufenthalts zeigten keinen Unterschied im Auftreten von Ereignissen (jeweils 8,6%). Dementsprechend gab es auch kaum einen Unterschied in der Ereignisrate (2,3 versus 2,4 % pro Jahr) und die niedrigere Risikorate für die Gruppe mit Fieber (Hazard Ratio 0,88) war nicht signifikant ($p=0,774$). Patienten mit peripheren Ödemen (19,4%) bei Aufnahme hatten mehr Ereignisse (10% versus 8%) im Follow-up und eine höhere Ereignisrate pro Jahr (3,1% versus 2,2%) als Patienten, denen dieses Symptom fehlte (80,6%); jedoch fand sich keine signifikant erhöhte Hazard Ratio (1,54; $p=0,256$).

Dagegen zeigten Personen mit Lungenödem (12,3%) gegenüber jenen ohne pulmonales Ödem (87,7%) eine hochsignifikant auf das 2,63-fache erhöhte Risikorate ($p=0,005$). Hierdurch war in der Gruppe mit Lungenödem der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt erreichten (17,5% versus 7,4%), und die Ereignisrate pro Jahr (5,1% versus 2%) höher. Auch das Vorliegen von pulmonalen Rasselgeräuschen (13,1%) beim initialen Patientenkontakt ergab Hinweise auf häufigere Ereignisse (16,4% versus 7,2%) und eine höhere Ereignisrate pro Jahr (5,2% versus 1,9%) im Follow-up. Dabei war die Hazard Ratio im Vergleich zu Fällen ohne Rasselgeräusche (86,9%) auf 3,09 hochsignifikant erhöht ($p=0,002$). Noch deutlicher unterschieden sich Patienten mit (6,5%) und ohne (93,5%) Synkope bei Aufnahme. Jene mit Synkope hatten einen wesentlich höheren Anteil an Ereignissen (26,7% versus 7,1%) und eine größere Ereignisrate (7,5 versus 2 % pro Jahr), sodass sich auch für die Risikorate ein hochsignifikant ($p<0,0001$) erhöhter Wert (Hazard Ratio 4,45) ergab. Somit eignen sich das Auftreten von Lungenödem, pulmonalen Rasselgeräuschen und Synkopen als möglicher Prognoseprädiktor für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes.

Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Follow-up war in den Gruppen mit Reanimation bei Aufnahme (43,8% versus 7,3%), systolischem Blutdruck <100 mmHg (18,8% versus 7,8%) und mittlerem Blutdruck <60 mmHg (50% versus 8%) deutlich höher als bei den Personen mit jeweilig gegenteiligen Befunden. Da diese Gruppen eine zu kleine Patientenzahl aufwies (<20 Patienten), ließ sich jedoch keine belastbare Risikoeinschätzung erstellen, sodass die Hazard Ratio in diesen Fällen nicht bestimmt wurde. Personen mit Jugularvenendistension (1,9%) hatten kein Ereignis im Follow-up, wobei auch hier aufgrund der niedrigen Fallzahl eine Risikobewertung gegenüber Patienten ohne Jugularvenendistension nicht aussagekräftig ist. Bezüglich des BMI zeigte die Gruppe mit einem Wert unter 20 kg/m² bei Aufnahme den größten Anteil an Ereignissen (12,5%) gegenüber Patienten, die einen normalen Wert (10,3% mit Ereignis) oder BMI >25 kg/m² (7,5% mit Ereignis) hatten. Auch bei dieser Einflussvariable konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Risikoeinschätzung erfolgen.

Befunde	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis n (%)	Ereignisrate pro Jahr
Body-Mass-Index:				
>25 kg/m ²	348 (76,8%)	1240,1	26 (7,5%)	2,1 (1,4-3,1)
20-25 kg/m ²	97 (21,4%)	355,1	10 (10,3%)	2,8 (1,5-5,2)
<20 kg/m ²	8 (1,8%)	40,3	1 (12,5%)	2,5 (0,3-17,6)
Systolischer Blutdruck:				
≥ 100 mmHg	438 (96,5%)	1595,3	34 (7,8%)	2,1 (1,5-3)
<100 mmHg	16 (3,5%)	51,8	3 (18,8%)	5,8 (1,9-17,9)
Mittlerer Blutdruck:				
≥ 60 mmHg	451 (99,6%)	1635,2	36 (8%)	2,2 (1,6-3,1)
< 60 mmHg	2 (0,4%)	5	1 (50%)	20 (2,8-141,9)

Tabelle 14: Häufigkeit von Ereignissen im Follow-up, Gruppen geordnet nach Body-Mass-Index oder arteriellen Blutdruck. Ereignisrate pro Jahr mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern

3.5.3 Laborbefunde beim initialen Klinikaufenthalt

Keiner der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Laborparameter erwies sich als sicherer Prognosefaktor für die inflammatorische Kardiomyopathie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Jedoch fanden sich in den Gruppen von Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) zumindest tendenziell mehr Ereignisse im Follow-up.

Serumparameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Kalium <3,5 mmol/l	26 (6,3%)	89	3 (11,5%)	3,4 (1,1-10,5)	1,61 (0,5-5,17)	0,425
3,5-5,1 mmol/l	374 (90,6%)	1344,6	31 (8,3%)	2,3 (1,6-3,3)	Referenz- gruppe	-
>5,1 mmol/l	13 (3,1%)	42,8	1 (7,7%)	2,3 (0,3-16,6)	1,43 (0,2-10,37)	0,722
Serumkreatinin						
<62 µmol/l	38 (8,9%)	138	1 (2,6%)	0,7 (0,1-5,1)	-	-
62-106 µmol/l	279 (65,2%)	1010,6	22 (7,9%)	2,2 (1,4-3,3)	Referenz- gruppe	-
>106 µmol/l	111 (25,9%)	379,1	15 (13,5%)	4 (2,4-6,6)	1,88 (0,98-3,61)	0,059
CRP ≤5 mg/dl	240 (58%)	875,9	15 (6,3%)	1,7 (1-2,8)	Referenz- gruppe	-
>5 mg/dl	174 (42%)	626,1	21 (12,1%)	3,4 (2,2-5,1)	1,91 (0,99-3,7)	0,055
CK <5,15x10 ³ U/l	136 (81%)	546,9	17 (12,5%)	3,1 (1,9-5)	-	-
≥5,15x10 ³ U/l	32 (19%)	110,3	0 (0%)	0 (-)	-	-
NT-proBNP						
≤125 pg/ml	5 (15,2%)	26,5	2 (40%)	7,5 (1,9-30,2)	-	-
125-1000 pg/ml	4 (12,1%)	7,1	2 (50%)	28,2 (7,1-112,9)	-	-
>1000 pg/ml	24 (72,7%)	80,6	4 (16,7%)	5 (1,9-13,2)	-	-
Hb 8,6-12,1 mmol/l	331 (71%)	1193	26 (7,9%)	2,2 (1,5-3,2)	Referenz- gruppe	-
<8,6 mmol/l	135 (29%)	493,3	14 (10,4%)	2,8 (1,7-4,8)	1,34 (0,71-2,53)	0,362
Leukozyten <4,3x10 ³ /µl	8 (2%)	26,2	1 (12,5%)	-	-	-
4,3-10x10 ³ /µl	299 (73,1%)	1068,8	24 (8%)	2,2 (1,5-3,4)	Referenz- gruppe	-
>10x10 ³ /µl	102 (24,9%)	378,4	12 (11,8%)	3,2 (1,8-5,6)	1,37 (0,67-2,79)	0,389
Troponin <0,1 ng/ml	77 (45,6%)	303,7	7 (9,1%)	2,3 (1,1-4,8)	Referenz- gruppe	-
≥0,1 ng/ml	92 (54,4%)	347,5	11 (12%)	3,2 (1,8-5,6)	1,27 (0,49-3,28)	0,617

Tabelle 15: Einfluss von Laborparametern auf den primären kombinierten Endpunkt.

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

NT-pro-BNP = N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptide; CK = Kreatinkinase;

CRP = C-reaktives Protein; Hb = Hämoglobin

Befand sich der Plasmaspiegel von Kreatinin im Normbereich (65,2% der Fälle), ergab sich ein nahezu halb so großer Anteil an Ereignissen gegenüber Patienten mit einem Wert über 106 $\mu\text{mol/l}$ (7,9% versus 13,5%). Ebenso zeigte sich für die Gruppe mit möglichen Zeichen einer Niereninsuffizienz (Kreatinin >106 $\mu\text{mol/l}$) eine fast doppelt so hohe Ereignisrate pro Jahr (4% versus 2,2%) und Risikorate (Hazard Ratio 1,88), wobei letztgenanntes das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,059$). Bezüglich des Entzündungsparameters CRP hatten Personen mit einem Wert unter 5 mg/dl (58%) bei Aufnahme einen fast halb so großen Anteil an Patienten mit Ereignis im Follow-up (6,3% versus 12,1%) wie jene, deren Wert über 5 mg/dl lag. Die Gruppe mit höherem CRP zeigte zudem eine doppelt so hohe Ereignisrate pro Jahr (3,4% versus 1,7%) und fast zweifach erhöhte (jedoch nicht signifikant [$p=0,055$]) Risikorate (Hazard Ratio 1,91). Bei den Laborparametern CK und NT-proBNP ließen sich keine sinnvollen Vergleichsgruppen erstellen, da einerseits die Fallzahl in einer möglichen Gruppe zu niedrig war oder eine Gruppe den kombinierten Endpunkt nicht erreichte; zum Beispiel war im Falle des NT-proBNP aufgrund fehlender Angaben in der Dokumentation des ersten Klinikaufenthaltes bei 433 von 466 Patienten der initiale NT-proBNP-Wert nicht bekannt.

3.5.4 EKG-Befunde beim initialen Klinikaufenthalt

In der vorliegenden Arbeit stellte keiner der untersuchten Parameter der Elektrokardiografie, die beim ersten Klinikaufenthalt erhoben wurden, im Follow-up einen sicheren Prognosefaktor für die inflammatorische Kardiomyopathie dar. Im Unterschied zu den Laborwerten finden sich in der Dokumentation der EKG-Befunde kaum fehlende Werte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Als tendenziell ungünstiger Prognosefaktor einer inflammatorischen Kardiomyopathie erwies sich das Vorliegen eines Schenkelblocks. Ein bestehender Schenkelblock führte anteilmäßig zu mehr Ereignissen (10,5% versus 6,1%; Ereignisrate 2,9 versus 1,6 % pro Jahr) und zu einer 1,85-fach höheren Hazard Ratio, welche jedoch ohne statistische Signifikanz war ($p=0,068$).

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis n (%)	Ereignis- rate in% pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Sinusrhythmus	375 (81,2%)	1382,9	28 (7,5%)	2 (1,4-2,9)	0,62 (0,3-1,28)	0,197
kein Sinusrhythmus	87 (18,8%)	292,2	9 (10,3%)	3,1 (1,6-5,9)	Referenz- gruppe	-
Herzfrequenz < 60/min	58 (12,7%)	204,7	3 (5,2%)	1,5 (0,5-4,5)	0,68 (0,21-2,2)	0,519
60-100/min	351 (76,6%)	1310,2	30 (8,5%)	2,3 (1,6-3,3)	Referenz- gruppe	-
>100/min	49 (10,7%)	152	4 (8,2%)	2,6 (1-7)	1,27 (0,44-3,65)	0,654
AV-Block	38 (8,5%)	145,2	4 (10,5%)	2,8 (1-7,3)	1,3 (0,47-3,58)	0,61
kein AV-Block	410 (91,5%)	1483,7	29 (7,1%)	2 (1,4-2,8)	Referenz- gruppe	-
Schenkelblock	152 (33,9%)	547,2	16 (10,5%)	2,9 (1,8-4,8)	1,85 (0,95-3,59)	0,068
kein Schenkelblock	296 (66,1%)	1095,2	18 (6,1%)	1,6 (1-2,6)	Referenz- gruppe	-
QT-Intervall ≤390 ms	205 (47,9%)	744,2	13 (6,3%)	1,7 (1-3)	Referenz- gruppe	-
>390 ms	223 (52,1%)	803,3	18 (8,1%)	2,2 (1,4-3,6)	1,36 (0,65-2,85)	0,409
ST-Veränderung	164 (36,6%)	620	12 (7,3%)	1,9 (1,1-3,4)	0,9 (0,44-1,82)	0,766
keine ST-Veränderung	284 (63,4%)	1013,8	21 (7,4%)	2,1 (1,14-3,2)	Referenz- gruppe	-
T-Negativierung	237 (52,5%)	815,6	16 (6,8%)	2 (1,2-3,2)	0,99 (0,5-1,94)	0,973
keine T-Negativierung	214 (47,4%)	824,2	17 (7,9%)	2,1 (1,3-3,3)	Referenz- gruppe	-

Tabelle 16: Einfluss der Elektrokardiografiebefunde auf den primären Endpunkt.

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

AV-Block = atrioventrikulärer Block

3.5.5 Befunde der Echokardiografie beim initialen Klinikaufenthalt

Wurde bei Patienten während des ersten Klinikaufenthaltes in der Echokardiografie eine normale Ejektionsfraktion ($EF \geq 60\%$) gemessen, kam es im Follow-up zu keinem Ereignis (somit konnte keine Hazard Ratio errechnet werden). Dagegen erreichte ein Anteil von 7,6% (EF 30-39%) bis 10,6% (EF 40-59%) der Gruppen mit niedrigerer EF ($<60\%$) den primären kombinierten Endpunkt.

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
EF <30%	113 (25,6%)	400,4	15 (13,3%)	3,7 (2,3-6,2)	-	<0,001
30%-39%	105 (23,8%)	351,3	8 (7,6%)	2,3 (1,1-4,6)	-	0,012
40%-59%	161 (36,5%)	562,7	17 (10,6%)	3 (1,9-4,9)	-	0,001
≥60%	62 (14,1%)	270,5	0 (0%)	0 (-)	-	-

Tabelle 17a: Einfluss der Befunde der Echokardiografie auf den primären Endpunkt. Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

EF = Ejektionsfraktion

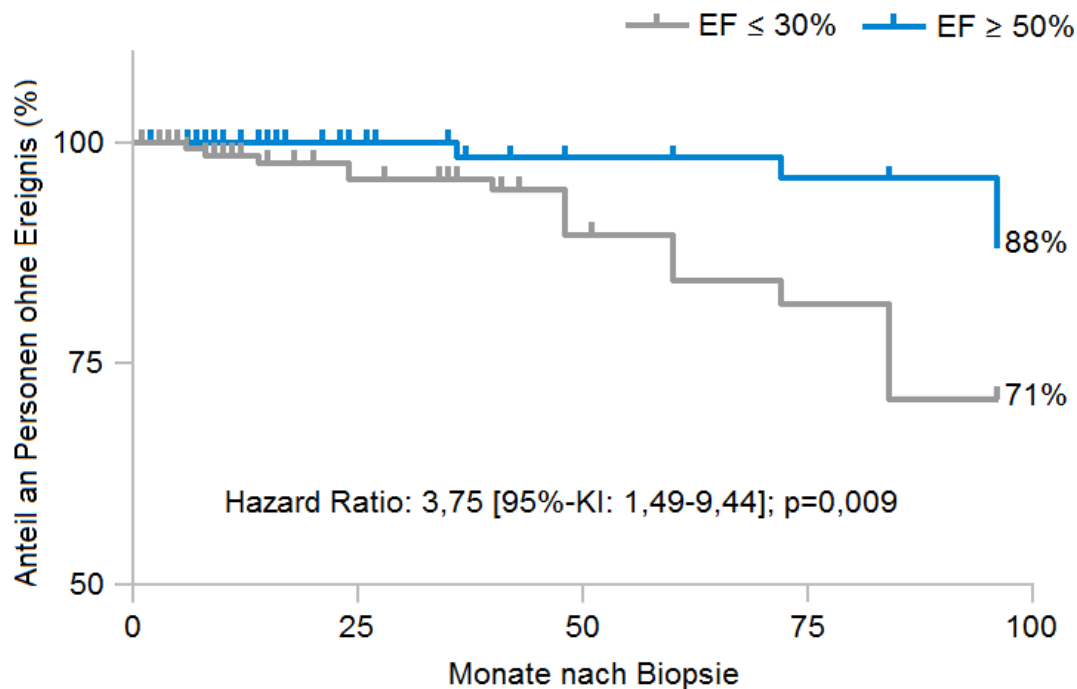


Abbildung 12: Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt im Verlauf des Follow-up nicht erreichten, abhängig von der EF beim initialen Klinikaufenthalt.

EF = Ejektionsfraktion; KI = Konfidenzintervall

Die Ereignisraten lagen zwischen 2,3% (EF 30-39%) bis 3,7% (EF <30%) pro Jahr. Der jeweilige Unterschied zur Gruppe mit normaler EF erwies sich dabei als statistisch hochsignifikant, sodass die Ejektionsfraktion als möglicher Prognoseprädiktor für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes in Frage kommt. Auch der Vergleich

mittels Kaplan-Meier-Methode (siehe Abbildung 12) von Patienten mit einer stark reduzierten ($EF \leq 30\%$) und erhaltenen linksventrikulären Pumpleistung ($EF \geq 50\%$) beim initialen Klinikaufenthalt zeigte einen höheren Anteil an Personen ohne Ereignis im Follow-up in der Gruppe mit höherer Ejektionsfraktion (Ereignisfreiheit: 88% versus 71%). Dementsprechend wies die Gruppe mit niedrigerer EF ($\leq 30\%$) eine statistisch signifikant deutlich höhere Risikorate (Hazard Ratio 3,75 [$p = 0,009$]) auf.

Bestand ein Perikarderguss, so erhöhte es den Anteil an Ereignissen (18,6% versus 7,8%), die Ereignisrate (5,2 versus 2,1 % pro Jahr) und die Risikorate (Hazard Ratio 2,57) jeweils auf das 2,5-fache. Dabei zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,018$), sodass ein Perikarderguss als möglicher Prognosefaktor für die inflammatorische Kardiomyopathie geeignet ist. Des Weiteren bestand ein deutlicher Unterschied bezüglich des Auftretens von Ereignissen im Follow-up zwischen Patienten mit einem ermittelten Durchmesser des linken Vorhofes von ≤ 39 mm (4,8% mit Ereignis) und >39 mm (13,1% mit Ereignis). Die Ereignisrate war in der Gruppe mit größerem linksatrialen Durchmesser verdreifacht (3,9 versus 1,2 % pro Jahr) und die Hazard Ratio auf 3,57 statistisch signifikant erhöht ($p=0,002$). Damit erweist sich der Durchmesser des linken Vorhofes als möglicher Prädiktor für das Auftreten unerwünschter Ereignisse während einer inflammatorischen Kardiomyopathie.

Lag ein Vitium bei Aufnahme vor, fanden sich mehr Ereignisse im Follow-up (10,1% versus 8,8%; Ereignisrate 2,8 versus 2,4 % pro Jahr) und eine nicht signifikant höhere Risikorate (Hazard Ratio 1,21 [$p=0,612$]). Die Gruppe der Patienten mit Nachweis eines intrakardialen Thrombus bei initialer Echokardiografie hatte fast dreimal mehr Ereignisse im Follow-up (23,1% versus 8,1%; Ereignisrate 9 versus 2,2 % pro Jahr) als Personen ohne Herzthrombus. Da in dieser Gruppe die Fallzahl jedoch zu gering war, konnten Hazard Ratio und p-Wert nicht errechnet werden. Wurde in der initialen Echokardiografie ein rechtsventrikulärer Druck von ≤ 30 mmHg gemessen, erreichten im Follow-up weniger Patienten (8,9%; Ereignisrate 2,6% pro Jahr) den primären Endpunkt als Patienten mit einem Druck von >30 mmHg (11,3%; Ereignisrate 3,1% pro Jahr). In der Risikorate zeigte sich jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen (Hazard Ratio 1,16 [$p=0,697$]).

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Vitium	89 (21,2%)	325,4	9 (10,1%)	2,8 (1,4-5,3)	1,21 (0,58-2,52)	0,612
kein Vitium	330 (78,8%)	1193,3	29 (8,8%)	2,4 (1,7-3,5)	Referenz- gruppe	-
Perikarderguss	43 (10,4%)	153,7	8 (18,6%)	5,2 (2,6-10,4)	2,57 (1,18-5,6)	0,018
kein Perikarderguss	371 (89,6%)	1360,9	29 (7,8%)	2,1 (1,5-3,1)	Referenz- gruppe	-
Herzthrombus	13 (3,3%)	33,4	3 (23,1%)	9 (2,9-27,8)	-	-
kein Herzthrombus	381 (96,7%)	1413,2	31 (8,1%)	2,2 (1,5-3,1)	-	-
RV-Druck ≤30 mmHg	190 (64,2%)	663,2	17 (8,9%)	2,6 (1,6-4,1)	Referenz- gruppe	-
>30 mmHg	106 (35,8%)	390,4	12 (11,3%)	3,1 (2,7-5,8)	1,16 (0,56-2,4)	0,697
LA-Durchmesser ≤39 mm	146 (43,1%)	562,3	7 (4,8%)	1,2 (0,6-2,6)	Referenz- gruppe	-
>39 mm	193 (56,9%)	664	26 (13,5%)	3,9 (2,7-5,8)	3,57 (1,58-8,08)	0,002
LVEDD ≤54 mm	153 (41,2%)	559,4	13 (8,5%)	2,3 (1,3-4)	Referenz- gruppe	-
>54 mm	218 (58,8%)	758,5	21 (9,6%)	2,8 (1,8-4,2)	1,34 (0,67-2,68)	0,401
LVESD ≤36 mm	43 (25,7%)	215,4	5 (11,6%)	2,3 (1-5,6)	Referenz- gruppe	-
>36 mm	124 (74,3%)	450,2	14 (11,3%)	3,1 (1,8-5,3)	1,71 (0,68-4,26)	0,253
Dicke Kammerseptum ≤10 mm	128 (41,2%)	444,6	13 (10,2%)	2,9 (1,7-5)	Referenz- gruppe	-
>10 mm	183 (58,8%)	691,7	18 (9,8%)	2,6 (1,6-4,1)	0,91 (0,45-1,83)	0,782
Dicke Herzhinterwand ≤10 mm	103 (43,3%)	393,4	9 (8,7%)	2,3 (1,2-4,4)	Referenz- gruppe	-
>10 mm	135 (56,7%)	530,2	18 (13,3%)	3,4 (2,1-5,4)	1,54 (0,7-3,4)	0,279

Tabelle 17b: Einfluss der Befunde der Echokardiografie auf den primären Endpunkt.

Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

LA = linksatrialer; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser;

LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; RV = rechter Ventrikel

Der initiale Befund des linksventrikulären Durchmessers zeigte in der Gruppe mit einem enddiastolischen Wert von >54 mm einen geringfügig größeren Anteil mit Ereignissen (9,6%) als jene mit ≤ 54 mm (8,5%). Die Ereignisrate unterschied sich dabei wenig (2,8 versus 2,3 % pro Jahr) und die Hazard Ratio war in der Gruppe mit höherem enddiastolischen Durchmesser nicht signifikant auf 1,34 ($p=0,4$) erhöht. Auch für den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) erreichten bei einem Wert von ≤ 36 mm kaum mehr Patienten den primären Endpunkt (11,6%) als jene mit einem Wert >36 mm (11,3%). Rechnerisch finden sich paradoxerweise in der Gruppe mit einem LVESD >36 mm, trotz anteilmäßig tendenziell weniger Ereignissen, eine höhere Ereignisrate pro Jahr und eine größere Hazard Ratio (1,7), wobei sich diesbezüglich keine statistische Signifikanz ergab ($p=0,253$). Eine Zunahme der Kammerseptum-Dicke auf >10 mm führte nicht zu mehr Ereignissen im Follow-up (9,8% versus 10,2%) und die Ereignisrate unterschied sich kaum zu Personen mit einer Dicke ≤ 10 mm (2,6 versus 2,9 % pro Jahr). Dieses Verhältnis machte sich auch in der Risikorate bemerkbar (Hazard Ratio: 0,91 [$p=0,782$]). Dagegen bestanden in der Gruppe mit einer verdickten Herzhinterwand (>10 mm) anteilmäßig mehr Ereignisse im Follow-up (13,3%) als in der Gruppe mit einem Maß ≤ 10 mm (8,7%). Sowohl die Ereignisrate (3,4 versus 2,3 % pro Jahr) als auch die Risikorate (Hazard Ratio 1,54) waren erhöht, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,279$).

3.5.6 MRT-Befunde beim initialen Klinikaufenthalt

Da nur bei 215 der 466 Patienten des Follow-up (46,1%) eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, besteht entsprechend eine hohe Anzahl an fehlenden Werten für die MRT-Befunde. Korrelierend zu den Echokardiografie-Befunden fand sich im MRT des ersten Klinikaufenthaltes bei Patienten mit einer normalen EF ($\geq 60\%$) kein Ereignis im Follow-up. Aus diesem Grund konnte keine Hazard Ratio berechnet werden. Abweichend vom Echokardiografie-Befund fanden sich auch in der MRT-Gruppe mit einer EF $<30\%$ keine Ereignisse. Hierfür ist im Wesentlichen der hohe Anteil an fehlenden MRT-Befunden verantwortlich, welcher eine Vergleichbarkeit von MRT und Echokardiografie erschwert. Die Gruppen mit einer EF von 30-39% (11,9% mit Ereignis) und 40-59% (3,9% mit Ereignis) hatten eine Ereignisrate von 3,2%

beziehungsweise 1,2% pro Jahr. Dabei erwies sich der Unterschied der Patienten mit einer EF von 30-39% als statistisch signifikant ($p=0,037$).

Hatten Patienten initial den Nachweis eines Perikardergusses im MRT, dann zeigten sich im Widerspruch zu den Ergebnissen der Echokardiografie weniger Ereignisse im Follow-up (4,9% versus 7,4%) und eine niedrigere Ereignisrate pro Jahr (1,5% versus 1,9%).

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
EF <30%	36 (19,6%)	155,6	0 (0%)	0 (-)	-	-
30-39%	42 (22,8%)	156,9	5 (11,9%)	3,2 (1,3-7,7)	-	0,037
40-59%	78 (42,4%)	252,8	3 (3,8%)	1,2 (0,4-3,7)	-	0,262
≥60%	28 (15,2%)	97,7	0 (0%)	0 (-)	Referenz- gruppe	-
Perikarderguss	41 (25,3%)	132	2 (4,9%)	1,5 (0,4-6,1)	1,01 (0,21-4,85)	0,986
kein Perikarderguss	121 (74,7%)	476,8	9 (7,4%)	1,9 (1-3,6)	Referenz- gruppe	-
Herzthrombus	4 (2,6%)	12,2	1 (25%)	8,2 (1,2-58,3)	-	-
kein Herzthrombus	147 (97,4%)	557,5	10 (6,8%)	1,8 (1-3,3)	-	-
LVEDD ≤54 mm	46 (34,6%)	137,7	1 (2,2%)	0,7 (0,1-5,2)	Referenz- gruppe	-
>54 mm	87 (65,4%)	295,8	5 (5,7%)	1,7 (0,7-4,1)	1,54 (0,18-13,1)	0,693
LVESD ≤36 mm	34 (26,4%)	98,1	1 (2,9%)	1 (0,1-7,2)	Referenz- gruppe	-
>36 mm	95 (73,6%)	331	5 (5,3%)	1,5 (0,6-3,6)	0,97 (0,11-8,31)	0,976
Myokardödem	36 (18%)	139	3 (8,3%)	2,2 (0,7-6,7)	1,59 (0,44-5,69)	0,477
kein Myokardödem	164 (82%)	601,5	8 (4,9%)	1,3 (0,7-2,7)	Referenz- gruppe	-
Late Gadolinium Enhancement	89 (41,4%)	334,8	5 (5,6%)	1,5 (0,7-3,2)	1,11 (0,35-3,51)	0,857
kein Late Gadolinium Enhancement	126 (58,6%)	462,9	7 (5,6%)	1,5 (0,6-3,6)	Referenz- gruppe	-

Tabelle 18: Einfluss der Befunde der Magnetresonanztomografie auf den primären kombinierten Endpunkt. Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

EF = Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser;

LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

Statistisch ergab sich bezüglich der Risikorate kein Unterschied (Hazard Ratio 1,01 [p=0,986]). Die widersprüchlichen Ergebnisse von MRT und Echokardiografie sind erneut der hohen Anzahl fehlender Werte der MRT-Untersuchung geschuldet. Das Vorliegen eines intrakardialen Thrombus führte zwar anteilmäßig zu deutlich mehr Ereignissen im Follow-up (25% versus 6,8%, Ereignisrate 8,2 versus 1,8 % pro Jahr), konnte jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl mittels Hazard Ratio und p-Wert statistisch nicht bewertet werden. Das Maß des linksventrikulären Durchmessers ergab in der Gruppe mit einem enddiastolischen Wert von >54 mm einen mehr als doppelt so hohen Ereignis-Anteil (5,7%) als bei Personen mit ≤54 mm (2,2%). Auch die Ereignisrate unterschied sich deutlich (1,7 versus 0,7 % pro Jahr) und die Hazard Ratio war in der Gruppe mit höherem enddiastolischen Durchmesser nicht signifikant auf 1,54 (p=0,693) erhöht. Bezüglich des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers erreichten bei einem Wert von ≤36 mm weniger Patienten den primären Endpunkt (2,9%) als jene mit einem Wert >36 mm (5,3%) und hatten zudem eine niedrigere Ereignisrate (1 versus 1,5 % pro Jahr). Es zeigte sich jedoch zwischen beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Risikorate (Hazard Ratio 0,97 [p=0,976]). Bestand der initiale MRT-Nachweis eines myokardialen Ödems, kam es im Follow-up zu mehr Ereignissen (8,3% versus 4,9%) und einer höheren Ereignisrate (2,2 versus 1,3 % pro Jahr). Auch die Hazard Ratio zeigte sich gegenüber der Gruppe ohne Myokardödem erhöht (1,59), wenn auch statistisch nicht signifikant (p=0,477). Fand sich im MRT mit dem Kontrastmittel Gadolinium ein Late-Enhancement im Myokard, bestand statistisch kein Unterschied zu Patienten ohne Enhancement bezüglich Ereignissen (jeweils 5,6%), Ereignisrate (jeweils 1,5% pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio 1,1 [p=0,857]) im Follow-up.

3.5.7 Befunde der Herzkatheteruntersuchung

Lag der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (LVEDP) im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung bei Patienten über 15 mmHg, so kam es im Follow-up zu deutlich mehr Ereignissen (9,8% versus 5,8%) und einer fast doppelt so hohen Ereignisrate (2,8 versus 1,5 % pro Jahr) als bei Patienten mit einem niedrigeren Druck. Auch das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, war in der Gruppe mit einem LVEDP > 15 mmHg

doppelt so hoch (Hazard Ratio 1,98 [p=0,084]). Mit diesem Befund eng korrelierend zeigten sich auch für den pulmonalkapillären Verschlussdruck bei einem Wert > 15 mmHg mehr Ereignisse (13,3% versus 8,3%), eine verdoppelte Ereignis- (4 versus 2,1 % pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio 2,18), welche jedoch ebenso nicht statisch signifikant war (p=0,103). Auch präkapillär resultierte das Vorliegen eines höheren pulmonalarteriellen systolischen Druckes (> 30 mmHg) beim ersten Klinikaufenthalt in mehr Ereignissen (15,8% versus 9,9%) und einer größeren Ereignisrate (4,7 versus 2,7 % pro Jahr) im Follow-up. Die Hazard Ratio war bei einer pulmonalen Hypertonie nicht signifikant höher (1,78 [p=0,186]) als in der Gruppe mit einem Druckwert ≤ 30 mmHg. Ebenso wies ein erhöhter rechtsventrikulärer systolischer Druck (> 30 mmHg) auf anteilmäßig mehr Ereignisse (8,9% versus 11,1%) und ein nicht signifikant größeres Risiko (Hazard Ratio 1,45 [p=0,369]) im Follow-up hin.

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
LVEDP ≤15 mmHg	138 (36%)	516,2	8 (5,8%)	1,5 (0,8-3,1)	Referenz- gruppe	-
>15 mmHg	245 (64%)	851,4	24 (9,8%)	2,8 (1,9-4,2)	1,98 (0,91-4,31)	0,084
PCP ≤15 mmHg	72 (42,4%)	288,2	6 (8,3%)	2,1 (0,9-4,6)	Referenz- gruppe	-
>15 mmHg	98 (57,6%)	321,4	13 (13,3%)	4 (2,3-7)	2,18 (0,85-5,57)	0,103
PASP ≤30 mmHg	121 (68%)	448,7	12 (9,9%)	2,7 (1,5-4,7)	Referenz- gruppe	-
>30 mmHg	57 (32%)	190,2	9 (15,8%)	4,7 (2,5-9,1)	1,78 (0,76-4,18)	0,186
RVSP ≤30 mmHg	90 (32,3%)	336,6	8 (8,9%)	2,4 (1,2-4,8)	Referenz- gruppe	-
>30 mmHg	189 (67,7%)	644,2	21 (11,1%)	3,3 (2,1-5)	1,45 (0,65-3,24)	0,369
RAP ≤15 mmHg	231 (95,5%)	852,3	20 (8,7%)	2,3 (1,5-3,6)	-	-
>15 mmHg	11 (4,5%)	25	1 (9,1%)	4 (0,6-28,49)	-	0,569

Tabelle 19a: Einfluss der Befunde der Herzkatheteruntersuchung auf den primären kombinierten Endpunkt. Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; PASP = pulmonalarterieller systolischer Druck; PCP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; RAP = rechtsatrialer Druck; RVSP = systolischer Druck des rechten Ventrikels

Dabei war bezüglich diesem Parameter der Unterschied zur Gruppe mit niedrigerem Druck weniger stark ausgeprägt. Für den erhöhten rechtsatrialen Druck (>15 mmHg) ergaben sich nur noch tendenziell mehr Ereignisse (9,1% versus 8,7%) im Follow-up. Eine Hazard Ratio wurde für diesen Parameter aufgrund der niedrigeren Fallzahl nicht ermittelt. Bei den Patienten mit einem Herzminutenvolumen ≤ 5 l/min beim initialen Klinikaufenthalt fand sich im Follow-up ein dreifach erhöhter Personenanteil, der den primären Endpunkt erreichte (13,1% versus 4,3%). Die Werte von Ereignis- (1,7 versus 3,5 % pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio 0,55) bei Personen mit einem HZV > 5 l/min waren um 50% reduziert, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,529$). Die Gruppe mit einem normalen Herzindex ($\geq 2,5$ [l/min]/m²) wies im Follow-up zwei Drittel weniger Ereignisse (3,6%) auf als jene mit reduzierter Herzleistung (1,8-2,4 [l/min]/m²) (13,3%) und drei Viertel weniger als jene mit Zeichen eines kardialen Schocks ($< 1,8$ [l/min]/m²) (14,3%).

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
HZV	≤ 5 l/min 145 (86,3%)	538,7	19 (13,1%)	3,5 (2,2-5,5)	Referenz- gruppe	-
	>5 l/min 23 (13,7%)		1 (4,3%)	1,7 (0,2-12)	0,55 (0,08-3,55)	0,529
CI	$<1,8$ (l/min)/m ² 56 (33,5%)	226,4	8 (14,3%)	3,5 (1,8-7,1)	2,74 (0,4-19,97)	0,321
	1,8-2,4 (l/min)/m ² 83 (49,7%)	284,4	11 (13,3%)	3,9 (2,1-7)	3,08 (0,43-21,9)	0,262
	$\geq 2,5$ (l/min)/m ² 28 (16,8%)	84,2	1 (3,6%)	1,2 (0,2-8,4)	Referenz- gruppe	-
CPI	$<0,5$ w/m ² 129 (77,2%)	491,5	19 (14,7%)	3,9 (2,5-6,1)	3,14 (1,29-8,98)	0,08
	$\geq 0,5$ w/m ² 38 (22,8%)	103,5	1 (2,6%)	4,7 (0,7-33,1)	Referenz- gruppe	-
PVR ≤ 240 dyne \times s \times cm ⁻⁵	123 (74,5%)	435,8	11 (8,9%)	2,5 (1,4-4,6)	Referenz- gruppe	-
	>240 dyne \times s \times cm ⁻⁵ 42 (25,5%)	147,7	8 (19%)	5,4 (2,7-10,8)	2,24 (0,93-5,41)	0,073

Tabelle 19b: Einfluss der Befunde der Herzkatheteruntersuchung auf den primären kombinierten Endpunkt. Ereignisrate pro Jahr und Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.

CI = Herzindex; CPI = Cardiac-Power-Index; HZV = Herzminutenvolumen;

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand

Ebenso zeigte sich für die zuletzt genannten Gruppen eine dreifach höhere Ereignis- (3,5-3,9 versus 1,2 % pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio 2,74 [p=0,321] und 3,08 [p=0,262]), die aber nicht statistisch signifikant höher war. Im Bezug auf den Cardiac-Power-Index (CPI) hatten Patienten mit einem Wert $\geq 0,5$ w/m² kaum Ereignisse (2,6%) im Follow-up. Dagegen hatten Patienten mit reduziertem CPI ($< 0,5$ w/m²) eine deutlich erhöhte Ereigniszahl (14,7%) und Risikorate (Hazard Ratio = 3,14), die sich jedoch als statistisch nicht signifikant höher erwies (p=0,08). Hatte eine Gruppe einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand ($PVR > 240$ dyne x s x cm⁻⁵) beim ersten Klinikaufenthalt, dann bestand ein mehr als doppelt so hoher Anteil an Ereignissen (19% versus 8,9%) und eine mehr als doppelt so hohe Ereignisrate (5,4 versus 2,4 % pro Jahr) im Follow-up. Auch die Risikorate zeigte sich mehr als doppelt so hoch (Hazard Ratio 2,24) im Vergleich zu Patienten mit einem $PVR \leq 240$ dyne x s x cm⁻⁵, war jedoch statistisch nicht signifikant erhöht (p=0,073).

3.5.8 Befunde der Endomyokardbiopsie

Die Proben der Endomyokardbiopsie wurden in 78,4% der Fälle dem rechten und in 21,6% der Fälle dem linken Ventrikel entnommen. In den Biopstaten von 76,8% der Patienten konnte ein virales Genom (siehe Abbildung 13) nachgewiesen werden, wobei von diesen Biopstaten 81,4% das Genom eines humanen Parvovirus B19 enthielten. Bei 22,1% der Endomyokardproben mit Nachweis von PV-B19 konnten Co-Infektionen mit folgenden viralen Genomen festgestellt werden: Adenovirus (0,3%), Enteroviren (11%), humanes Herpesvirus 6 (11%).

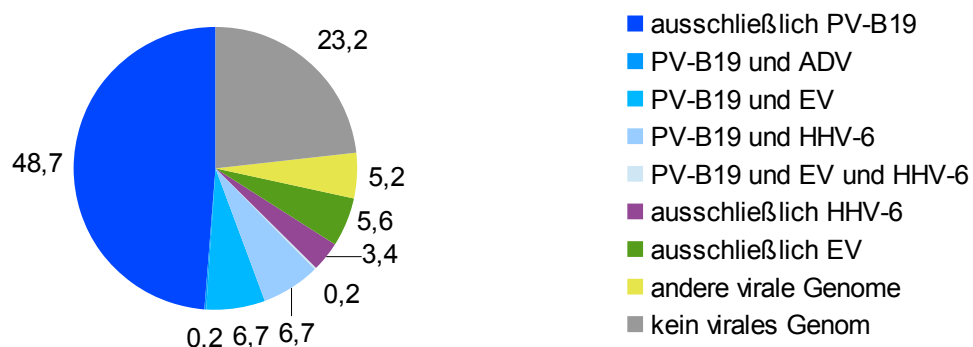


Abbildung 13: Molekularbiologisch nachgewiesene virale Genome in den Endomyokardbiopstaten der Follow-up-Patienten vom initialen Klinikaufenthalt.

ADV = Adenovirus; EV = Enteroviren; HHV = humanes Herpesvirus; PV = Parvovirus

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis- n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert
Virologie:						
kein Virus	108 (23,2%)	356,3	9 (8,4%)	2,5 (1,3-4,9)	Referenz- gruppe	-
Parvovirus B19	227 (48,7%)	832,1	17 (7,5%)	2 (1,3-3,3)	0,72 (0,32-1,62)	0,421
andere Viren	67 (14,4%)	268,2	7 (10,4%)	2,6 (1,2-5,5)	0,79 (0,3-2,05)	0,625
multiple Viren	64 (13,8%)	219,8	6 (9,4%)	2,7 (1,2-6,1)	0,95 (0,34-2,64)	0,926
CD 45R0<1,5 Zellen/MF	325 (70%)	1141	24 (7,4%)	2,1 (1,4-3,1)	Referenz- gruppe	-
≥1,5 Zellen/MF	139 (30%)	544,9	16 (11,5%)	2,9 (1,8-4,8)	1,18 (0,62-2,26)	0,616
CD 3 <1,5 Zellen/MF	352 (75,5%)	1248,6	30 (8,5%)	2,4 (1,7-3,4)	Referenz- gruppe	-
≥1,5 Zellen/MF	114 (24,5%)	437,8	10 (8,8%)	2,3 (1,2-4,2)	0,87 (0,44-1,73)	0,691
Makrophagen						
<1,5 Zellen/MF	348 (74,7%)	1241,8	24 (6,9%)	1,9 (1,3-2,9)	Referenz- gruppe	-
≥1,5 Zellen/MF	118 (25,3%)	443,5	16 (13,6%)	3,6 (2,2-5,9)	1,71 (0,9-3,25)	0,102
Interstitium HLA I:						
Grad 0-1 (unauffällig)	22 (4,8%)	74,9	4 (18,2%)	5,3 (2-14,2)	Referenz- gruppe	-
Grad 2-3 (auffällig)	130 (28,1%)	426,9	11 (8,5%)	2,6 (1,4-4,7)	0,5 (0,14-1,75)	0,278
Grad 4-5 (pathologisch)	310 (67,1%)	1172,1	25 (8,1%)	2,1 (1,4-3,2)	0,35 (0,11-1,11)	0,075
Interstitium HLA II:						
Grad 0-1 (unauffällig)	55 (12%)	201,6	4 (7,3%)	2 (0,7-5,3)	Referenz- gruppe	-
Grad 2-3 (auffällig)	152 (33,2%)	540,7	21 (13,8%)	3,9 (2,5-6)	2,06 (0,69-6,11)	0,193
Grad 4-5 (pathologisch)	251 (54,8%)	914,7	14 (5,6%)	1,5 (0,9-2,6)	0,78 (0,25-2,36)	0,655
Interstitium CD54:						
Grad 0-1 (unauffällig)	150 (32,4%)	561,2	14 (9,3%)	2,5 (1,5-4,2)	Referenz- gruppe	-
Grad 2-3 (auffällig)	210 (45,4%)	734,3	18 (8,6%)	2,5 (1,5-3,9)	0,99 (0,49-1,99)	0,982
Grad 4-5 (pathologisch)	103 (22,2%)	383,3	8 (7,8%)	2,1 (1-4,2)	0,78 (0,34-1,83)	0,574

Tabelle 20a: Einfluss der Biopsiebefunde der molekularbiologischen, histologischen und immunhistochemischen Untersuchung auf den primären Endpunkt.

CD = Cluster of Differentiation; HLA = Human Leukocyt Antigen; MF = Mikroskopiefeld

Im Vergleich der Gruppe ohne Virusgenom (23,2%) mit den Gruppen mit ausschließlich PV-B19-Genom (48,7%), mit ausschließlich anderen Virengenomenen (14,4%) und mit multiplen Virengenomenen einschließlich PV-B19 (13,8%) lagen die Ereignisraten nah beieinander (2 bis 2,7 % pro Jahr). Außerdem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Risikorate zwischen den einzelnen Viren-Gruppen im Vergleich zur Gruppe ohne Virus. Das Fehlen oder Vorliegen einer viralen Genese der inflammatorischen Kardiomyopathie und die Art des Virus hatten im Follow-up somit keinen Einfluss auf das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes. Bezüglich Patienten, bei denen die durchschnittliche Zahl von T-Gedächtniszellen (CD45R0) im Biopat bei $\geq 1,5$ Zellen/Mikroskopiefeld lag, kam es im Follow-up zu mehr Ereignissen (11,5% versus 7,4%) und einer höheren Ereignisrate (2,9 versus 2,1 % pro Jahr). Hinsichtlich des Risikos, den primären Endpunkt zu erreichen, gab es keinen signifikanten Unterschied (Hazard Ratio 1,18 [p=0,616]). Eine durchschnittliche Zahl von T-Lymphozyten (CD3) mit $\geq 1,5$ Zellen/Mikroskopiefeld im Biopat zeigte im Follow-up keinen wesentlichen Unterschied im Bezug auf Ereignisse (8,8% versus 8,5%), Ereignisrate (2,4 versus 2,5 % pro Jahr) und Hazard Ratio (0,87 [p=0,691]). Bei Patienten mit erhöhter Makrophagenzahl ($\geq 1,5$ Zellen/Mikroskopiefeld) im Biopat zeigten sich nahezu doppelt so viele Ereignisse (13,6% versus 6,9%) und eine Verdopplung der Ereignisrate pro Jahr (3,6% versus 1,9%). Auch die Risikorate war in dieser Gruppe erhöht (Hazard Ratio 1,71), jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,102). Bei der interstitiellen HLA I-Aktivität erreichten zweimal mehr Patienten den kombinierten Endpunkt im Follow-up, wenn ein immunhistochemisch unauffälliger Befund bestand (18,2% Ereignisse bei Grad 0-1 versus 8,1%-8,5% bei Grad 2-5). Dementsprechend war die Risikorate bei Patient mit auffälligem Aktivitätsgrad (Grad 2-3, Hazard Ratio 0,5) und pathologischem Aktivitätsgrad (Grad 4-5, Hazard Ratio 0,35) erniedrigt, aber in beiden Fällen statistisch nicht signifikant (p=0,278 bzw. p=0,075). Bestand bei Personen eine unauffällige endotheliale HLA I-Aktivität, so kam es zu dreibis sechsfach mehr Ereignissen im Follow-up (33,3% bei Grad 0-1 versus 5-4-8,9% bei Grad 2-5). Es würde sich auch ein massiver Vorteil der Gruppen mit hohem endothelialen HLA I-Aktivitätsgrad bezüglich der Hazard Ratio ergeben (0,05 bei Grad 2-3 und 0,07 bei Grad 4-5), der statistisch hochsignifikant wäre (p<0,0001 bzw. p=0,001). Jedoch sind in der Gruppe mit Aktivitätsgrad 0-1 zu wenig Fälle und das

Follow-up erfolgte durchschnittlich schon nach 1,7 Jahren (im Gegensatz dazu bei den anderen Gruppen durchschnittlich nach 3,7 Jahren), sodass die Ergebnisse der Ereignisrate und der Hazard Ratio nicht gewertet werden können. Im Unterschied dazu zeigten sich bei der Aktivität von HLA II im Interstitium bei Grad 2-3 die meisten Ereignisse im Follow-up (13,8%, 3,9% pro Jahr) und eine statistisch nicht signifikant höhere Hazard Ratio (2,06 [p=0,193]) als bei Patienten mit unauffälliger Aktivität. Bei der endothelialen HLA II-Aktivität bestanden jedoch wieder tendenziell mehr Ereignisse (11,8%) und eine höhere Ereignisrate (3% pro Jahr) bei der Gruppe mit dem Grad 0-1 im Vergleich zu denen mit Grad 2-3 (9,2% Ereignisse, 2,4% pro Jahr) und Grad 4-5 (8,1% Ereignisse, 2,3% pro Jahr). Die Risikorate war bei den zuletzt genannten Gruppen niedriger (Hazard Ratio 0,8), aber ohne statistische Signifikanz (p=0,792 bzw. p= 0,777).

Parameter	Fälle n (%)	Personen- jahre	Ereignis n (%)	Ereignis- rate in % pro Jahr	Hazard Ratio	p-Wert	
Endothel HLA I:							
Grad 0-1 (unauffällig)	6 (1,3%)	10,6	2 (33,3%)	18,9 (4,7-75,5)	Referenz- gruppe	-	
Grad 2-3 (auffällig)	74 (16%)	275,4	4 (5,4%)	1,5 (0,5-3,9)	0,05 (0,01-0,25)	<0,0001	
Grad 4-5 (pathologisch)	383 (82,7%)	1392,9	34 (8,9%)	2,4 (1,7-3,4)	0,07 (0,02-0,32)	0,001	
Endothel HLA II:							
Grad 0-1 (unauffällig)	17 (3,7%)	66,4	2 (11,8%)	3 (0,8-12)	Referenz- gruppe	-	
Grad 2-3 (auffällig)	109 (23,6%)	421,3	10 (9,2%)	2,4 (1,3-4,4)	0,8 (0,16-4,07)	0,792	
Grad 4-5 (pathologisch)	335 (72,7%)	1183,2	27 (8,1%)	2,3 (1,6-3,3)	0,8 (0,17-3,8)	0,777	
Endothel CD54:							
Grad 0-1 (unauffällig)	52 (11,2%)	217,8	2 (3,8%)	0,9 (0,2-3,7)	Referenz- gruppe	-	
Grad 2-3 (auffällig)	211 (45,6%)	732,3	20 (9,5%)	2,7 (1,8-4,2)	3,12 (0,77-12,7)	0,11	
Grad 4-5 (pathologisch)	200 (43,2%)	728,9	18 (9%)	2,5 (1,6-3,9)	2,71 (0,7-10,97)	0,164	
ISI	1,2-1,7	241 (51,7%)	848,4	17 (7,1%)	2 (1,2-3,2)	Referenz- gruppe	-
	>1,7	225 (48,3%)	837,9	23 (10,2%)	2,7 (1,8-4,1)	1,21 (0,64-2,26)	0,559

Tabelle 20b: Einfluss der Biopsiebefunde der histologischen und immunhistochemischen Untersuchung auf den primären Endpunkt.

CD = Cluster of Differentiation; HLA = Human Leukocyt Antigen; ISI = Inflammatory severity index

Die interstitielle Aktivität des interzellulären Adhäsionsmoleküles 1 (CD54) ergab in den Gruppen mit verschiedenem Aktivitätsgrad eine ähnliche Ereignisrate pro Jahr (2,1-2,5%). Grad 0-1 unterschied sich zu Grad 2-3 nicht in der Hazard Ratio (0,99 [p=0,982]) und Grad 4-5 hatte eine statistisch nicht signifikant niedrigere Risikorate (0,78 [p=0,574]). Im Endothel zeigte sich, dass ein niedriger Aktivitätsgrad (0-1) von CD54 mit einer geringeren Ereignisrate (0,9 versus 2,5-2,7 % pro Jahr) einher ging. Auch die Hazard Ratio war bei Grad 2-3 (3,12) und Grad 4-5 (2,71) dreimal höher, aber nicht signifikant (p=0,11 bzw. p=0,164). Bei allen Patienten bestand im histologischen Befund ein Inflammatory severity index (ISI) $\geq 1,2$. Es fanden sich tendenziell mehr Ereignisse (10,2 % versus 7,1%) und eine höhere Ereignisrate (2,7 versus 2 % pro Jahr) bei einem ISI $>1,7$. Auch das Risiko, den kombinierten Endpunkt im Follow-up zu erreichen, war bei Patienten mit einem Index $>1,7$ nur tendenziell höher (Hazard Ratio 1,21 [p=0,559]).

3.6 Multivariate Analyse

Da für einige Patienten nur inkomplette Datensätze zur Verfügung standen, konnten insgesamt nur 451 der 466 Follow-up-Fälle bei der multivariaten Analyse (Ergebnisse siehe Tabelle 21) berücksichtigt werden. Korrelierend zu den Ergebnissen der bivariaten Analyse zeigte sich erneut das Alter beim initialen Klinikaufenthalt als unabhängiger Prädiktor für das Erreichen des primären Endpunktes im Follow-up. Insbesondere Patienten über dem 49. Lebensjahr hatten eine mehr als vierfach höhere Risikorate (Hazard Ratio 4,17 [p=0,008]) als Personen jüngeren Alters. Auch im Vergleich von Personen, die älter als 59 und 69 Jahre sind, zeigt sich gegenüber der Gruppe der unter 50-jähriger eine höhere Hazard Ratio (1,89 [p=0,291] bzw. 3,14 [p=0,034]).

Auch beim Vorliegen dyspnoischer Beschwerden beim Initialaufenthalt zeigte die multivariate Analyse eine höhere Risikorate. Dabei ist im Unterschied zur bivariaten Analyse jedoch die Hazard Ratio für Patienten mit leichten bis moderaten Beschwerden (NYHA I-II) höher (3,47) und statistisch signifikant (p=0,026) im Vergleich zur Gruppe mit starken Beschwerden (NYHA III-IV) (1,81 [p=0,277]). Ebenso wie in der bivariaten zeigten sich pectanginöse Beschwerden in der multivariaten Analyse als Prädiktoren für ein niedrigeres Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen. Hierbei war die Hazard

Ratio bei einem CCS I-II (0,37) statistisch signifikant ($p=0,039$) und entsprach der Risikorate der Gruppe mit CCS III-IV (0,38 [$p=0,067$]).

Wie schon in der bivariaten Analyse, zeigte sich auch in der multivariaten Analyse das Auftreten von Synkopen beim initialen Klinikaufenthalt als hochsignifikanter ($p<0,001$) Prädiktor für eine beträchtlich höhere Risikorate (Hazard Ratio 7,4) im Follow-up. Auch der Befund pulmonaler Rasselgeräusche findet sich als statistisch signifikanter ($p=0,013$) Prognosefaktor für eine höhere Hazard Ratio (2,93) wieder. Im Gegensatz zur bivariaten Analyse geht eine Makrophagenzahl mit $\geq 1,5$ Zellen/Mikroskopiefeld im Myokardbiopat in der multivariaten Analyse mit einer statistisch signifikant ($p=0,024$) höheren Risikorate (2,27) einher. Eine Symptombdauer von >28 Tagen vor dem initialen Klinikaufenthalt zeigt sich im Vergleich zur bivariaten Analyse in der multivariaten Analyse deutlicher als Prädiktor für eine signifikant niedrigere Hazard Ratio (0,42 [$p=0,017$]) im Follow-up.

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter ≥ 50 Jahre versus <50 Jahre	4,17	1,44-12,05	0,008
≥ 60 Jahre versus < 50 Jahre	1,89	0,58-6,15	0,291
≥ 70 Jahre versus <50 Jahre	3,14	1,09-9,06	0,034
NYHA I-II versus keine Dyspnoe	3,47	1,16-10,4	0,026
NYHA III-IV versus keine Dyspnoe	1,81	0,62-5,28	0,277
CCS I-II versus keine Angina pectoris	0,37	0,14-0,95	0,039
CCS III-IV versus keine Angina pectoris	0,38	0,13-1,07	0,067
Synkope versus keine Synkope	7,4	3,23-16,96	$<0,001$
Pulmonale Rasselgeräusche vs. keine pulmonalen Rasselgeräusche	2,93	1,26-6,82	0,013
Makrophagen $\geq 1,5$ versus Makrophagen $< 1,5$	2,27	1,11-4,62	0,024
Symptombdauer >28 Tage versus Symptombdauer ≤ 28 Tage	0,42	0,2-0,86	0,017

Tabelle 21: Ergebnisse der multivariaten Analyse durch Rückwärtsselektion der Einflussvariablen. Es wurden nur Einflussvariablen mit einem univariaten Signifikanzniveau kleiner 0,05 in die multivariaten Analyse einbezogen.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

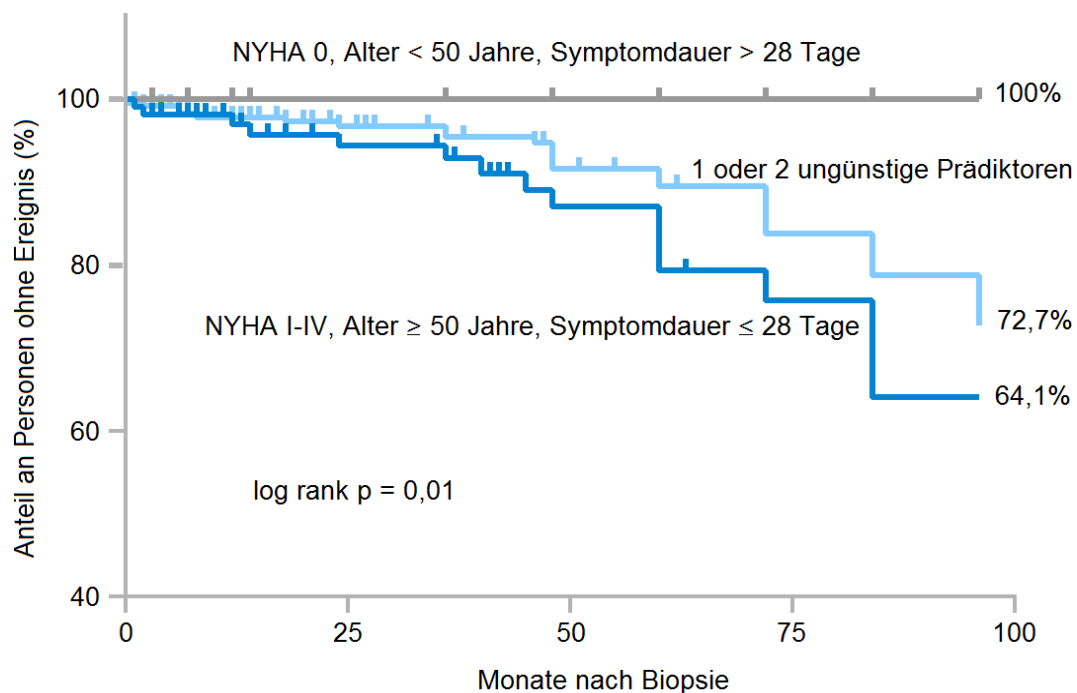


Abbildung 14: Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt im Verlauf des Follow-up nicht erreichten, abhängig von den Prädiktoren Alter, Symptombdauer und Zeichen der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) beim initialen Klinikaufenthalt.

NYHA = New York Heart Association

In einer auf der multivariaten Analyse basierenden Risikostratifikation (siehe Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 14), zeigt sich bei Personen, die keine Dyspnoe hatten, unter 50-jährig waren und deren Symptome länger als 28 Tage andauerten, eine ausgezeichnete Prognose. In dieser Personengruppe kommt es zu keinem Ereignis während des Follow-up innerhalb eines gemittelten Zeitraums von 44 Monaten nach Endomyokardbiopsie. Demgegenüber haben Personen mit drei ungünstigen Prädiktoren (NYHA I-IV, Alter >49 Jahre, Symptombdauer ≤28 Tage) im gleichen Zeitraum 35,9% Ereignisse, wobei der Unterschied statistisch signifikant ist (log rank p=0,01). Auch in einer Gruppe von Patienten mit zwei oder nur einem ungünstigen Prädiktor erreichen mehr als ein Viertel (27,3%) den primären kombinierten Endpunkt (log rank p=0,01) und haben damit eine ungünstigere Prognose.

4 Diskussion

In einer großen Kohorte mit bioptisch nachgewiesener inflammatorischer Kardiomyopathie mit einer mittleren Follow-up-Dauer von 44 Monaten konnte gezeigt werden, dass der primär kombinierte Endpunkt (kardialer Tod, überlebter plötzlicher Herzstillstand, Herztransplantation und Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems) bei 8,6% der Patienten auftrat. Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten des primären Endpunktes erwiesen sich ein Lebensalter >50 Jahre bei Erkrankungsbeginn, das Vorhandensein von Zeichen der Herzinsuffizienz und das Auftreten einer Synkope zu Beginn der Erkrankung. Ein geringeres Auftreten des primären Endpunktes bestand beim Vorhandensein pectanginöser Beschwerden und bei Patienten, deren Symptome länger als 28 Tage anhielten, bevor sie sich in stationäre Behandlung begaben.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Risikostratifikation betroffener Patienten durch Kombination einfacher klinischer Parameter möglich ist. Patienten mit fehlenden Zeichen einer kardialen Dekompensation (pulmonale Rasselgeräusche, NYHA-Stadium I-IV), die ein Alter unter <50 Jahren haben und eine lange Symptombdauer (>28 Tage) aufweisen, charakterisieren eine Patientengruppe mit exzellenter Prognose im Langzeit-Follow-up.

4.1 Diskussion des primären kombinierten Endpunktes

Die Wahl des kardialen Todes und einer Herztransplantation als kombinierten Endpunkt fand auch in anderen Studien Anwendung, die Prädiktoren des Krankheitsverlaufes von Myokarditis und inflammatorischer Kardiomyopathie thematisierten [8, 26, 45, 57, 71, 87, 88, 98, 123, 140, 148, 155]. In der vorliegenden Arbeit wurde der primäre kombinierte Endpunkt jedoch erweitert. So wurde nicht nur der kardiale Tod, sondern auch ein überlebter plötzlicher Herzstillstand eingeschlossen, wie es beispielsweise auch in der Arbeit von Stefan Grün et al. der Fall ist [57]. Außerdem wurde nicht nur die erfolgte Herztransplantation, sondern auch die geplante Transplantation oder alternativ die Implantation eines Kunstherzens berücksichtigt. Aufgrund dessen erweiterte sich die

Anzahl der Personen, die den kombinierten Endpunkt erreichten, von 17 auf 40 Fälle. Dabei kam es auch vor, dass Patienten mehrere Kriterien erfüllten.

Auffällig ist, dass in dieser Arbeit insgesamt weniger Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie den kombinierten Endpunkt erreichten als in anderen vergleichbaren Arbeiten. So erreichten in der vorliegenden Arbeit 8,6% im Follow-up (im Mittel 3,7 Jahre) den kombinierten Endpunkt, während in anderen Studien folgende Zahlen erreicht wurden: 14,3% in 4,7 Jahren [57], 19% in 4,6 Jahren [140], 21% in einem Jahr [87], 22% in 4,4 Jahren [88], 22,1% in 4,9 [71], 24,2% in 2 Jahren [148], 27% in 2 Jahren [26], 30% in 12,2 Jahren [8], 37,4% in 5,6 Jahren [98], 44% in 5 Jahren [87]. Wie im Vergleich der Studien ersichtlich wird, gab es in einem mittleren Follow-up-Zeitraum von <5 Jahre große Schwankungen für das Erreichen des kombinierten Endpunktes. So gibt es sowohl Arbeiten mit 14,3% Ereignissen in 4,7 Jahren als auch Arbeiten mit fast doppelt so vielen Ereignissen (27%) in nur 2 Jahren [26, 57]. Demgegenüber findet sich bei McCarthy et al., Magnani et al. und Anzini et al. mit den längsten Beobachtungszeiträumen (5 bis 12,2 Jahre) der höchste Anteil an Ereignissen (37,4% bzw. 44% bzw. 30%) bei vergleichsweise niedriger Fallzahl (147 bzw. 122 bzw. 82 Patienten) [8, 87, 98]. Ein bedeutender Grund für den niedrigen Anteil an Patienten, die den Endpunkt in der vorliegenden Arbeit erreichten, ist die vergleichsweise sehr niedrige Sterberate. Alle Tode, einschließlich überlebten Herzstillstand, machten 9,1% und nur kardiale Tode, einschließlich überlebter Herzstillstand, machten 7,5% der Fälle im Follow-up aus. Andere Studien hatten einen wesentlich höheren Anteil an kardialen Todesfällen, zum Beispiel: 11,2% von 123 Patienten [148], 14,3% von 203 Patienten [57], 14,4% von 181 Patienten [71], 20,7% von 82 Patienten [8]. Dies kann einerseits daran liegen, dass in der vorliegenden Arbeit die Daten jener Personen fehlen, die nicht ins Follow-up eingeschlossen werden konnten. Von diesen 36 Patienten konnten 4 erreicht werden, lehnten jedoch die Auskunft aktueller persönlicher Daten ab. Die übrigen 32 konnten weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden. Dabei handelte es sich um ein Personenkollektiv mit einem initialen NYHA-Score von III-IV mit 8 Personen, die zum Zeitpunkt des Follow-up im Bereich des 75. bis 85. Lebensjahres waren. Aufgrund dessen ist es möglich, dass ein beträchtlicher Teil der im Follow-up fehlenden Personen verstorben ist, daher nicht erreicht werden konnte und somit in der Sterbestatistik fehlt. Andererseits handelt es

sich bei den zum Vergleich herangezogenen Studien um Arbeiten, die kleinere Fallzahlen aufweisen (maximal 203 Myokarditisfälle) und deren Patientenkollektiv aus den 1980er und 1990er Jahren, spätestens aus dem Jahr 2008 stammt [8, 26, 57, 71, 87, 88, 98, 140, 148]. Dadurch unterlagen die Patienten aus der vorliegenden Arbeit (aus den Jahren 2006-2011 mit Follow-up bis 2014) anderen therapeutischen Vorgehensweisen, welche die Mortalität möglicherweise beeinflussten. So ist beispielsweise der Einsatz von ACE- bzw. AT1-Hemmern zwischen den Jahren 2000 und 2010 auf 310% angestiegen [6]. Weiterhin stiegen laut den Daten des Statistischen Bundesamtes die Zahlen der neuen Schrittmacher- und ICD-Implantationen im Zeitraum 2005 bis 2015 von 82.158 im Jahr auf 136.684 im Jahr [132]. Demgegenüber gestellt sanken die Todesfälle durch Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems zwischen 1998 und 2014 von 411.404 im Jahr auf 338.056 im Jahr [133]. Auch der Anteil an Herztransplantation bzw. Implantation eines Kunsterzens (insgesamt 1,5%) zeigte sich in der vorliegenden Studie niedriger als in Vergleichsarbeiten: 6,1% [98], 7,7% [71], 9% [8], 13% [148]. Auch hier kann der Zeitraum, in dem die Studien (1981 bis 2007 versus 2006 bis 2014) entstanden, eine Rolle spielen. So halbierte sich statistisch zwischen 1997 und 2015 die Häufigkeit von Herztransplantationen nahezu von 562 im Jahr auf 289 im Jahr [125, 132]. Auch eine aktuellere Studie über Prädiktoren im Outcome von suspekter akuter Myokarditis aus dem Jahr 2015 von Francesca Sanguineti et al. zeigte, dass Veränderungen der therapeutischen Maßnahmen in den letzten Jahren zu einer Änderung im Anteil der kardialen Todesfälle und Herztransplantationen führten [123]. Hier hatte in einem mittleren Zeitraum von 19 Monaten keiner der 203 Patienten (aus den Jahren 2008 bis 2011 mit Follow-up bis 2013) einen kardialen Tod, eine Reanimation oder eine Herztransplantation, sodass der kombinierte Endpunkt erweitert wurde auf die Kriterien: anhaltend dokumentierte ventrikuläre Tachykardie, Myokarditis-Rezidiv und Hospitalisierung aufgrund eines NYHA III-IV oder einer anderen kardialen Ursache [123]. Hierdurch erreichten 10,8% den kombinierten Endpunkt [123]. Auch die Studie von Christine Zürn et al. aus dem Jahr 2013 mit 227 Patienten aus den Jahren 2004 bis 2011 (Follow-up bis 2012) zeigte im Gegensatz zu älteren Studien einen deutlich niedrigeren Anteil an kardialen Ereignissen mit nur 7,9% kardialen Tode und 1,3% Herztransplantationen und kommt damit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (7,5% kardiale Tode, 1,5% Herztransplantationen) sehr nah [155].

4.2 Prognosefaktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie

Als Besonderheit der vorliegenden Arbeit wurden mehr als 70 anamnestische, symptomatische und diagnostische Parameter auf ihre potenzielle prognostische Aussagekraft des Krankheitsverlaufes einer inflammatorischen Kardiomyopathie geprüft. Diese Arbeit ist dadurch breiter gefächert als vergleichbare Studien [8, 19, 26, 55, 57, 71, 87, 88, 98, 101, 123, 129, 140, 148, 155] und nutzt Parameter, die in anderen Studien noch nicht auf ihren prognostischen Wert getestet worden. Die Tabellen 22a, 22b und 22c sollen eine Übersicht über die Parameter der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit einer Auswahl anderer Studien geben und aufzeigen, ob diese statistisch signifikante günstige oder ungünstige Prognoseprädiktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie beziehungsweise Myokarditis darstellten. In den danach folgenden Kapiteln wird insbesondere auf jene Parameter genauer eingegangen, die sich in der vorliegenden Arbeit und anderen vergleichbaren Studien als sichere günstige oder ungünstige prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf einer inflammatorischen Kardiomyopathie erwiesen.

Parameter	vor- liegende Arbeit	[8]	[19]	[26]	[55]	[57]	[71]	[87]	[88]	[123]	[129]	[140]	[155]
Hohes Alter	-		0	0		(-)	0	0		0	0		0
Geschlecht	0	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0
Hypertonie	0												0
Diabetes	0												
NYHA I-IV	-	-	0	-		-	-	0			-		-
CCS I-IV	+	+		+									
Symptombdauer	+	0		(-)									
Fatigue	0												
Akutes Koronar- syndrom	0			+		0				0			
Fieber	0												
Ödem peripher	0												
Pulmonales Ödem	-												
Rassel- geräusche	-												
Synkope	-				-								

Tabelle 22a: Potenziell prognostische Parameter der inflammatorischen Kardiomyopathie der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.

- = ungünstiger Prädiktor; (-) = tendenziell ungünstig; + = günstiger Prädiktor; 0 = kein Prädiktor;

[] = Quelle; CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association

Parameter	vor- liegende Arbeit	[8]	[19]	[26]	[55]	[57]	[71]	[87]	[88]	[123]	[129]	[140]	[155]
Reanimation	0												
Jugularvenen- distension	0												
BMI	0					0							0
Systolischer Blutdruck	(-)	0	0						-			0	
Mittlerer Blutdruck	(-)								-				
Serumkalium	0												
Kreatinin	(-)												
CRP	(-)	0											0
Kreatinkinase	0	0											0
Troponin	0					0				0			0
BNP	0		0			-							0
Hämoglobin	0												
Leukozytose	0												
Arrhythmie	0	0						0		0		0	
Tachykardie	0	-						0				0	
AV-Block	0											0	
Schenkelblock	(-)	0		-	-						-	-	
QT-Dauer	0											-	
ST-Hebung	0									0		0	
T-Negativier- ung	0									0		0	
EF im TTE	-	-	0	-	-		-			-		0	0
Vitium	0	0											
Perikarderguss	-												
Herzthrombus	0												
RV-Druck	0												
LA- Durchmesser	-											0	
LVEDD (TTE)	0										-		
LVESD (TTE)	0												
Dicke der Kammerwand	0												
Dicke Herz- hinterwand	0												
EF im MRT	-					-				-			
Perikarderguss im MRT	0												

Tabelle 22b: Potenziell prognostische Parameter der inflammatorischen Kardiomyopathie der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.

- = ungünstiger Prädiktor; (-) = tendenziell ungünstig; + = günstiger Prädiktor; 0 = kein Prädiktor;

[] = Quelle; AV = atrioventrikulärer; BNP = Brain Natriuretic Peptide; EF = Ejektionsfraktion;

CRP = C-reaktives Protein; LA = linksatrialer; MRT = Magnetresonanztomografie;

RV= rechter Ventrikel; TTE = transthorakale Echokardiografie

Parameter	vor- liegende Arbeit	[8]	[19]	[26]	[55]	[57]	[71]	[87]	[88]	[123]	[129]	[140]	[155]
Herzthrombus im MRT	0												
LVEDD (MRT)	0												
LVESD (MRT)	0												
Myokardödem	0									0			
LGE	0					-				0			
LVEDP	0						-					0	
PCP	0	-		-				-					
PASP	0	-	0	0									
RVSP	0												
RAP	0	-		-									
HZV	0												
Herzindex	0												
CPI	0												
PVR	0												
Virusnachweis	0	0		-		0	0						0
CD 45R0	0												
CD 3	0												0
Makrophagen	-												0
HLA I	0												
Interstitium													
HLA II	0												0
Interstitium													
CD 54	0												
Interstitium													
HLA I	(+)												
Endothel													
HLA II	0												0
Endothel													
ISI	0												

Tabelle 22c: Potenziell prognostische Parameter der inflammatorischen Kardiomyopathie der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit anderen Studien.

- = ungünstiger Prädiktor; + = günstiger Prädiktor; (+) = tendenziell günstig; 0 = kein Prädiktor;
 [] = Quelle; CD = Cluster of Differentiation; CPI = Cardiac-Power-Index; HLA = Human Leukocyt
 Antigen; HZV = Herzminutenvolumen; ISI = Inflammatory severity index; LGE= Late-Gadolinium-
 Enhancement; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEDP = linksventrikulärer
 enddiastolischer Druck; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser;
 MRT = Magnetresonanztomografie; PASP = pulmonalarterieller systolischer Druck;
 PCP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand;
 RAP = rechtsatrialer Druck; RVSP = systolischer Druck des rechten Ventrikels

4.2.1 Patientencharakteristika als Prognosefaktoren

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der bivariaten Analyse ein Alter >70 Jahre (Hazard Ratio 8,57 [$p=0,05$]) und in der multivariaten Analyse ein Alter ≥ 50 (Hazard Ratio 4,17 [$p=0,008$]) und ≥ 70 Jahre (Hazard Ratio 3,14 [$p=0,034$]) als signifikant ungünstiger Prädiktor im Krankheitsverlauf einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Im Vergleich zu Patienten in einem Alter <50 Jahre ging eine inflammatorische Kardiomyopathie bei Patienten in einem Alter ≥ 50 Jahre somit einher mit einem mehr als vierfach erhöhten Risiko den primären kombinierten Endpunkt in einem gemittelten Beobachtungszeitraum von 44 Monaten zu erreichen. Die schlechtere Prognose von Patienten, die bei Erkrankung an inflammatorischer Kardiomyopathie ein höheres Alter aufwiesen, ist am ehesten in der altersabhängig zunehmenden Ko- und Multimorbidität sowie der natürlichen altersspezifischen Mortalität begründet. Wobei in der vorliegenden Arbeit nur kardiale Ereignisse als kombinierter primärer Endpunkt formuliert worden, um den Einflussfaktor Komorbidität gering zu halten. Das Alter als Prognoseprädiktor von inflammatorischer Kardiomyopathie beziehungsweise Myokarditis spielt in der Literatur im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit keine wichtige Rolle. Eine Reihe von Studien zu Prognosefaktoren der Myokarditis konnte bisher keinen sicheren Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung und dem Tod beziehungsweise einer Herztransplantation im weiteren Krankheitsverlauf feststellen [19, 71, 87, 123, 155]. Dabei zählte bei zwei Studien [71, 123] nur der kardiale Tod und bei drei Studien [19, 87, 155] der Tod jeder Ursache als Ereignis. Das mittlere Alter der untersuchten Populationen lag in den genannten Studien zwischen 42 Jahren [71] und 65 Jahren [155], womit eine Spannweite von mehr als zwei Jahrzehnten besteht. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studien mit der vorliegenden Arbeit, die vom mittleren Patientenalter (56 Jahre) dazwischen anzusiedeln ist. Bei der Arbeit von Stefan Grün et al. liegt das Alter im Mittel bei 52 Jahren und somit nahe am mittleren Patientenalter der vorliegenden Arbeit [57]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass jene Patientengruppe, die den Endpunkt kardialer Tod im Follow-up erreichte, bei Krankheitsbeginn im Mittel ein statistisch signifikant höheres Alter (61 versus 50 Jahre) aufwies ($p<0,05$) als die Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichte [57].

Korrelierend zu den Ergebnissen anderer Studien zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit das Geschlecht der Patienten als kein prognostischer Faktor der inflammatorischen Kardiomyopathie und der Myokarditis [19, 57, 71, 87]. Aus epidemiologischer Sicht bemerkenswert ist, dass ebenso in der vorliegenden Arbeit wie auch in anderen Arbeiten zirka 70% der Patienten mit Herzmuskelentzündung männlich und dementsprechend 30% weiblich waren [8, 55, 57, 71, 98, 123, 140, 148, 155]. Die Krankheit betrifft somit überwiegend Männer, und zwar 2,3-fach häufiger als Frauen. Zudem zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein geschlechtsspezifischer Altersgipfel der Erkrankung (Männer 55-59 Jahre, Frauen 65-69 Jahre). Eine mögliche Erklärung des geschlechtsspezifischen Unterschieds in Häufigkeit und Altersgipfel könnte in einem möglichen protektiven Effekt von Östrogenen liegen. Im Mausmodell konnte bei Coxsackievirus B3-induzierter Myokarditis beispielsweise eine protektive Wirkung durch immunmodulierende Effekte des 17- β -Estradiols gezeigt werden [62].

4.2.2 Parameter der klinischen Präsentation als Prognosefaktoren

In der bivariaten Analyse dieser Arbeit hatten Patienten mit einem NYHA-Stadium III-IV prognostisch gesehen ein signifikant höheres Risiko (Hazard Ratio 3,35 [p=0,021]) den primären kombinierten Endpunkt im Follow-up zu erreichen. Jedoch hielt das Merkmal der multivariaten Analyse nicht stand und erreichte keine signifikant höhere Risikorate (Hazard Ratio 1,81 [p=0,277]). Im Falle des Vorliegens eines NYHA-Stadiums I-II zeigte sich in der bivariaten Analyse nur ein tendenziell höheres Risiko (Hazard Ratio 2,65 [p=0,067]), den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Jedoch bestand bei NYHA I-II in der multivariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko (Hazard Ratio 3,47 [p=0,026]) für ein Ereignis im Follow-up. Somit lässt sich schlussfolgern, dass im Vergleich zu Patienten ohne dyspnoische Beschwerden eine inflammatorische Kardiomyopathie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einem initialen NYHA-Stadium \geq I prognostisch einhergeht mit einem mehr als dreifach erhöhten Risiko, den primären kombinierten Endpunkt in einem gemittelten Beobachtungszeitraum von 44 Monaten zu erreichen. Im Hinblick hierauf konnten Stefan Grün und Kollegen aufzeigen, dass das Bestehen von Zeichen einer Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) bei Erkrankungsbeginn der Myokarditis mit einer

unvollständigen Heilung im Follow-up einhergeht [57]. Unabhängig von Myokarditis gilt die Herzinsuffizienz im Allgemeinen als ein ungünstiger Prognosefaktor und wird in Deutschland laut Statistischem Bundesamt als die dritthäufigste Todesursache gezählt [133]. Bereits in anderen Studien zu Prognosefaktoren der Myokarditis konnte hinreichend gezeigt werden, dass bei initialer Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko für Tod und Herztransplantation im Krankheitsverlauf besteht [8, 26, 71, 129, 148, 155]. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch vor allem in den fortgeschrittenen Stadien (NYHA \geq III) und weniger in den frühen Stadien der Herzinsuffizienz eine ungünstige Prognose [8, 71, 129, 148]. Zumindest im Falle von zwei Studien erwies sich auch ein niedrigeres Stadium (NYHA \geq II) als ungünstiger Prädiktor [26, 155].

Als günstiger prognostischer Faktor konnte in unserer Arbeit das Vorliegen von pectanginösen Beschwerden am Krankheitsbeginn einer inflammatorischen Kardiomyopathie herausgearbeitet werden. Für ein CCS-Stadium I-II fand sich sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse ein 60% (jeweils Hazard Ratio 0,37 [p=0,029 bzw. p=0,039]) niedrigeres Risiko, den primären kombinierten Endpunkt im Follow-up zu erreichen, als bei Patienten ohne initial pectanginöse Beschwerden. Bei Patienten mit einem CCS-Stadium III-IV bestand nur in der bivariaten Analyse ein signifikanter Vorteil (Hazard Ratio 0,3 [p=0,014]) im weiteren Krankheitsverlauf. Dass initial pectanginöse Beschwerden bei Myokarditis zu einem besseren, ereignisfreien Überleben führen, konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden [8, 36, 129]. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit konnte in der Studie von Alida L.P. Caforio und Kollegen zudem gezeigt werden, dass auch eine klinische Präsentation vergleichbar mit einem akuten Koronarsyndrom zu einem besseren Überleben führt [26]. Retrosternaler Brustschmerz bei Myokarditis ist meist auf eine begleitende Perikarditis zurückzuführen, sodass nicht verwundert, dass sich auch in Studien (vorwiegend an Kindern durchgeführt) zur Prognose von Myoperikarditis (primär Perikarditis mit Beteiligung einer Myokarditis) und Perimyokarditis (primär Myokarditis mit Beteiligung einer Perikarditis) bei initialen pectanginösen Symptomen ein besseres Outcome findet [24, 65]. In Arbeiten, die diesen Zusammenhang aufzeigen, wird argumentiert, dass die Subgruppe von Patienten (insbesondere Kinder) mit pectanginösen Beschwerden aufgrund ihrer guten Prognose keiner Endomyokardbiopsie

zu unterziehen ist, da diese als invasive diagnostische Methode zu potenziell schweren Komplikationen führen kann [8, 24, 65]. Jedoch ist bei dieser Empfehlung zu bedenken, dass die Endomyokardbiopsie zwar kaum prognostische Informationen (siehe Kapitel 4.3.5) bereithält, jedoch einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosesicherung und Therapieplanung einer Myokarditis erbringt [27, 37, 72, 82, 86, 91, 92, 118, 120]. Als Grund für das bessere Überleben von Myokarditispatienten mit pectanginösen Beschwerden gilt vor allem, dass diese Art von Symptomatik überwiegend bei jungen Patienten vorkommt [65].

In dieser Arbeit konnte durch multivariate Analyse erstmals eine Symptombdauer >28 Tage vor erstem Klinikaufenthalt als günstiger Prädiktor (Hazard Ratio 0,42 [p=0,017]) für ein ereignisfreies Überleben von inflammatorischer Kardiomyopathie in einer Beobachtungszeit von 44 Monaten herausgearbeitet werden. Die einzige Studie, die auch die Symptombdauer als möglichen Prädiktor der Myokarditis thematisiert, ist von Alida L.P. Caforio und Kollegen [26]. Hier zeigt sich im Unterschied zur vorliegenden Arbeit eine lange Symptombdauer als ungünstiger Prädiktor, wobei das Risiko für Tod und Transplantation im Follow-up nur um 5% ansteigt (Hazard Ratio 1,05 [p=0,0001]) [26]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass bei Caforio et al. eine lange Symptombdauer in der Einheit Monate angegeben ist und zeitlich nicht mit einem exakten Wert definiert wird [26]. Ein Grund für das bessere Outcome von Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie, die sich erst nach einer Symptombdauer von >28 Tagen in stationäre Behandlung begeben, ist am ehesten ein in diesen Fällen milderer Verlauf der Erkrankung. Patienten mit fulminantem Krankheitsverlauf begaben sich aufgrund der Schwere der Symptomatik wesentlich schneller in stationäre Behandlung und somit ist die Symptombdauer vor Krankenhausaufnahme kürzer. Dazu passen auch die Ergebnisse von Marco Anzini und Kollegen, die bei Patienten mit fulminanter Myokarditis ein signifikant höheres Risiko für Tod oder Herztransplantation im Follow-up feststellten [8]. Jedoch besteht im Widerspruch zu diesem Ergebnis die Studie von Robert E. McCarthy und Kollegen, die bei Patienten mit fulminanter Myokarditis ein sehr gutes transplantationsfreies Überleben aufzeigten [98]. Die Widersprüche der Ergebnisse sind vereinbar mit dem in der Einleitung der vorliegenden Arbeit bereits genannten variablen Charakter der Myokarditis-Erkrankung, die sowohl den Tod bei

asymptomatischem Krankheitsbeginn wie auch eine vollständige Heilung bei fulminantem Beginn zur Folge haben kann [36].

In der vorliegenden Arbeit wurden im Unterschied zu anderen Arbeiten über Prädiktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie beziehungsweise Myokarditis mehr Parameter auf ihren potenziellen prognostischen Wert geprüft. So zeigte sich erstmals das initiale Vorliegen eines pulmonalen Ödems beziehungsweise dessen auskultatorischem Äquivalent in Form von pulmonalen Rasselgeräuschen als ungünstiger prognostischer Faktor des Krankheitsverlaufes einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Sowohl die bi- als auch multivariate Analyse ergaben eine bis zu dreifach erhöhte Risikorate (Hazard Ratio 3,09 bzw. 2,93 [$p=0,002$ bzw. $p=0,013$]) für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum von 44 Monaten bei initialem Vorliegen pulmonaler Rasselgeräusche. Einschränkend ist dabei zu beachten, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwischen der Qualität der Geräusche nicht differenziert wurde im Sinne von trocken und feuchten, grob- und kleinblasigen sowie klingenden Rasselgeräuschen. Daher kann das schlechtere Outcome einerseits durch Komorbidität entstehen, da beispielsweise Bronchitis, Pneumonie, Asthma und COPD zu Rasselgeräuschen führen können. Andererseits können die pulmonalen Rasselgeräusche im Rahmen eines kardiogenen Lungenödems auf eine Herzinsuffizienz hinweisen, welche - wie weiter oben bereits erläutert - einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt. Passend hierzu zeigte sich auch in der bivariaten Analyse beim Vorliegen eines Lungenödems eine ungünstige Prognose mit 2,63-fach erhöhter Risikorate ($p=0,005$) für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes im Follow-up.

Als weiterer ungünstiger prognostischer Faktor des Krankheitsverlaufes einer inflammatorischen Kardiomyopathie fand sich das initiale Auftreten einer Synkope. Mit jeweils statistisch hochsignifikantem Ergebnis ($p<0,001$) zeigte sich in der bivariaten eine 4,45-fache und in der multivariaten eine 7,4-fach erhöhte Risikorate für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes im gemittelten Beobachtungszeitraum von 44 Monaten. Eine weitere Arbeit, die das initiale Auftreten einer Synkope als Prädiktor der Myokarditis untersuchte, ist die Studie von Lee R. Goldberg und Kollegen [55]. Hier zeigte sich in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko von 8,5

($p=0,003$) für Tod oder Herztransplantation und somit ein ähnliches Ergebnis im Vergleich zur vorliegenden Arbeit [55].

Ein weiterer Parameter, der als möglicher prognostischer Faktor der inflammatorischen Kardiomyopathie in dieser Arbeit untersucht wurde, ist der initiale Blutdruck. Es bestanden sowohl erheblich mehr Ereignisse als auch eine wesentlich erhöhte Ereignisrate im Follow-up bei Patienten, die beim ersten Klinikaufenthalt einen systolischen Blutdruck unter 100 mmHg (5,8% versus 2,1% Ereignisse pro Jahr) bzw. einen mittleren Blutdruck unter 60 mmHg (20% versus 2,2% Ereignisse pro Jahr) aufwiesen. Jedoch konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl dieser Gruppen keine belastbare Hazard Ratio für ein ereignisfreies Überleben ermittelt werden. Jedoch korreliert die Tendenz der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Felix Mahfoud und Kollegen [88]. Diese konnten zeigen, dass initial niedrigere systolische, diastolische und mittlere Blutdrücke ungünstige Prädiktoren für ein transplantationsfreies Überleben sind [88].

4.2.3 Echokardiografische Parameter als Prognosefaktoren

Die vorliegende Arbeit machte deutlich, dass Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $<60\%$ in Abhängigkeit des Schweregrades im Follow-up eine Ereignisrate von 2,3% bis 3,7% pro Jahr ($p=0,012$ bzw. $p<0,001$) aufwiesen, während die übrigen Patienten ($EF \geq 60\%$) kein Ereignis im Beobachtungszeitraum hatten. Insbesondere eine initiale EF von $\leq 30\%$ stellt im Vergleich zu einer EF mit $\geq 50\%$ einen ungünstigen Prädiktor des Krankheitsverlaufes von inflammatorischer Kardiomyopathie dar und führte zu einer Hazard Ratio von 3,75 ($p=0,009$). Auch hier beruht die nachteilige Wirkung eines Parameters, in diesem Fall der linksventrikulären systolischen Dysfunktion, erneut auf dem Ausmaß der (systolischen) Herzinsuffizienz zu Beginn einer Myokarditis-Erkrankung, die sich ungünstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt. Dieser nachteilige Zusammenhang zwischen niedriger Ejektionsfraktion und ereignisfreiem Überleben konnte auch in weiteren Studien aufgezeigt werden für EF-Werte mit $<37,7\%$ [71], $<40\%$ [55] und $<50\%$ [8, 26]. Andere Studien zeigten jedoch nur den tendenziellen Nachteil einer niedrigen EF ohne statistisch signifikantes Ergebnis [19, 155].

In der vorliegenden Arbeit erwies sich auch ein vergrößerter linksatrialer Durchmesser als ungünstiger Prädiktor einer inflammatorischen Kardiomyopathie. So kam es bei Patienten mit einem linksatrialen Durchmesser von >39 mm zu einer 3,57-fach höheren Risikorate ($p=0,002$), den primären kombinierten Endpunkt im gemittelten Beobachtungszeitraum von 44 Monaten zu erreichen. Auch dieser Zusammenhang erscheint schlüssig, da ein dilatierter linker Vorhof auf eine linksventrikuläre Dysfunktion hinweist, die sich wiederum in einer erniedrigten Ejektionsfraktion ausdrückt und letztlich abermals Zeichen einer Herzinsuffizienz ist.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Vorliegen eines Perikardergusses einen nachteiligen prognostischen Faktor im Krankheitsverlauf einer inflammatorischen Kardiomyopathie darstellt und zu einer 2,57-fach erhöhten Risikorate ($p=0,018$) führt, den primären kombinierten Endpunkt zu erreichen. Der nachteilige Effekt des Perikardergusses im Rahmen einer Herzmuskelentzündung mit begleitender Perikarditis ist am ehesten begründet in der Reduktion der Pumpleistung durch Kompression des Herzens bis hin zur Gefahr einer Tamponade.

4.3 Einfluss anderer Parameter auf den kombinierten Endpunkt

4.3.1 Rolle der Laborparameter

In dieser Arbeit zeigte sich kein Laborparameter als sicherer Prädiktor für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum. Auch in anderen vergleichbaren Studien fanden sich unter den in dieser Arbeit verwendeten Laborparametern keine eindeutigen Prognoseprädiktoren der Myokarditis [8, 19, 155]. Jedoch bestanden bei einem initial erhöhten Kreatinin-Wert ($>106 \mu\text{mol/l}$) und bei einem initial erhöhten CRP-Wert ($>5 \text{ mg/dl}$) zumindest tendenziell erhöhte Risikorate im Follow-up (Hazard Ratio 1,88 bzw. 1,91), die nur knapp die Signifikanzgrenze verfehlten ($p=0,059$ bzw. $p=0,055$). Dabei überrascht nicht, dass insbesondere die Erhöhung des Capsel-reaktiven Proteins mit mehr kardialen Ereignissen im Follow-up einhergeht, da es unabhängig von der Erkrankung als Marker eines erhöhten kardiovaskulären Risikos gilt [137]. Weiterhin ist bekannt, dass eine Niereninsuffizienz im Rahmen eines renokardialen Syndroms zu einer erhöhten kardialen Morbidität und

Mortalität führt [147]. Aus diesem Grund liegt nahe, dass ein erhöhtes Kreatinin als Marker der Niereninsuffizienz mit mehr kardialen Ereignissen im Follow-up einhergehen kann.

4.3.2 Rolle der elektrokardiografischen Befunde

Die vorliegende Arbeit konnte keinen elektrokardiografischen Parameter als statistisch sicheren prognostischen Faktor einer inflammatorischen Kardiomyopathie identifizieren. In anderen Studien über Prognoseprädiktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie und Myokarditis erwies sich vor allem das Vorliegen eines Schenkelblocks im initialen EKG-Befund als ungünstige Variable für ein transplantationsfreies Überleben [26, 36, 55, 101, 129, 140]. Diesbezüglich ergab sich für eine QRS-Dauer >110 ms eine Odds Ratio von 2,3 [129], ein relatives Risiko von 2,9 ($p=0,023$) [55] und in einer multivariaten Analyse eine Hazard Ratio von 3,25 ($p=0,013$) [140] bei Myokarditisverdacht beziehungsweise 5,41 ($p<0,001$) [140] bei gesicherter Myokarditis für kardialen Tod oder Herztransplantation. Die vorliegende Arbeit konnte zumindest tendenziell bei Patienten mit Schenkelblock eine höhere Ereignisrate (2,9% versus 1,9% Ereignisse pro Jahr) und Risikorate (Hazard Ratio 1,85) im Follow-up nachweisen, die sich jedoch als statistisch nicht signifikant erwies ($p=0,068$). Ein Grund, dass in der vorliegenden Arbeit kein signifikantes Ergebnis entstand, ist möglicherweise, dass zwar für 96,2% aller Follow-up-Patienten (448/466) jedoch nur für 85% der Patienten (34/40), die den Endpunkt erreichten, ein initialer EKG-Befund eruiert werden konnte.

Darüber hinaus zeigten einzelne univariate Analysen anderer Studien, dass die EKG-Parameter Tachykardie [8, 88] und verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeit [140] mögliche ungünstige Prädiktoren eines transplantationsfreien Überlebens darstellen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erwiesen sich in der Literatur andere EKG-Parameter wie Arrhythmie, AV-Block, ST-Streckenveränderung und T-Negativierung nicht als prognostische Faktoren des Krankheitsverlaufes einer Herzmuskelentzündung [8, 87, 123, 140].

4.3.3 Rolle der MRT-Befunde

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 30-39% als einziger sicherer MRT-Parameter, der einen nachteiligen Prognosefaktor im Krankheitsverlauf einer inflammatorischen Kardiomyopathie darstellte mit einer Hazard Ratio von 3,2 ($p=0,037$). Dieses Ergebnis korreliert mit den bereits oben genannten Befunden der Echokardiografie, die ebenfalls eine niedrige EF als ungünstigen Prädiktor der inflammatorischen Kardiomyopathie aufzeigten und sich damit in ähnliche Ergebnisse anderer Studien einreihen [8, 26, 55, 72]. Insbesondere die Arbeit von Francesca Sanguineti und Kollegen konnte feststellen, dass eine initiale EF $<50\%$ im MRT mit einem schlechten Krankheitsverlauf im Follow-up ($p=0,001$) einherging [123].

Korrelierend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergab die gleiche Studie außerdem keinen prognostischen Vorhersagewert, wenn beim ersten Krankenhausaufenthalt im MRT die Parameter Myokardödem sowie positives Early- und Late-Gadolinium-Enhancement nachgewiesen wurden [123]. Im Gegensatz dazu hatte sich in der Arbeit von Stefan Grün und Kollegen das initiale Auftreten eines Late-Gadolinium-Enhancements im MRT als ungünstiger Prognoseprädiktor herausgestellt [57]. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht aufgezeigt werden, wobei das Ergebnis in zwei wesentlichen Aspekten eingeschränkt aussagekräftig ist. Einerseits lag nur für 46% der Follow-up-Patienten (215/466) eine MRT Untersuchung vor, bei denen nur 30% der Patienten (12/40) eingeschlossen waren, die den kombinierten Endpunkt erreichten. Zweitens weist die Zentralklinik Bad Berka keine hohe Expertise für die Befundung von Kardio-MRT-Befunden auf und ist somit in der Aussagekraft begrenzt [106, 107]. Im Zentrum für Radiologie und interventionelle Radiologie in der Zentralklinik Bad Berka finden jährlich bis zu 15.000 MRT-Untersuchungen unterschiedlichster Regionen des gesamten menschlichen Körpers statt, sodass ein hoher allgemeiner Erfahrungsgrad anzunehmen ist. Jedoch besteht für kardiale MRT-Befunde im Radiologie-Zentrum Bad Berka eine geringere Expertise im Vergleich zu spezialisierten Zentren. Dies liegt auch an den verhältnismäßig wenigen Herz-MRT-Scans im Jahr. So waren im Jahr 2008 beispielsweise nur 2,1% aller MRT-Untersuchungen am Herzen erfolgt [107]. Die Spezifität und Sensitivität der MRT-

Befunde bei Myokarditis ist im Fall von weniger erfahrenen Zentren signifikant niedriger [107]. In der Zentralklinik Bad Berka liegt die Sensitivität des MRT-Befundes zum Beispiel im Falle einer akuten Myokarditis bei 45,1% und die Spezifität bei 63,5% [107]. Im Vergleich hierzu erreichen Studien an erfahrenen Zentren eine Sensitivität von 84% und Spezifität von 74% [2]. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der in dieser Arbeit verwendeten MRT-Daten als Prognosefaktoren stark limitiert und ohne adäquate Sensitivität und Spezifität [106, 107].

Wenn auch das MRT bei Herzmuskelentzündung einen hohen Stellenwert für die Diagnosestellung zum Beispiel anhand der Lake-Louise-Kriterien und für die weitere Planung anderer diagnostischer Maßnahmen (insbesondere der Endomyokardbiopsie) darstellt, muss der Stellenwert der prognostischen Bedeutung von MRT-Parametern auch nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit weiter präzisiert werden [2, 4, 12, 49, 50, 59, 75, 151-153]. Dies gilt insbesondere für Zentren mit einem niedrigen Erfahrungsgrad für kardiale MRT.

4.3.4 Rolle der Befunde der Herzkatheteruntersuchung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Beobachtungszeitraum kein Parameter der Herzkatheteruntersuchung als sicherer Prädiktor für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes bei inflammatorischer Kardiomyopathie. Im Unterschied hierzu ergaben jedoch einzelne Analyseergebnisse anderer Studien Befunde der Herzkatheteruntersuchung, die eine mögliche prognostische Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf einer Myokarditis bzw. inflammatorischen Kardiomyopathie treffen können [8, 19, 26, 71, 87]. Dabei zeigten die Ergebnisse meist nur einen geringfügigen Nachteil, den Patienten mit einem spezifischen Herzkatheterbefund hatten [8, 26, 71]. Außerdem bestand in der Regel nur in der univariaten und nicht in der multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Aussagewert [71]. So fand sich beispielsweise in der univariaten Analyse der Studie von Ingrid Kindermann und Kollegen ein initial erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP >15,6 mmHg) als Prädiktor für kardialen Tod oder Herztransplantation [71]. Jedoch lag mit einer Hazard Ratio von 1,05 ($p=0,03$) nur eine geringfügig höhere Risikorate vor, die der multivariaten Analyse nicht standhielt (Hazard Ratio 1,0 [$p=0,983$]) [71].

Die univariate Analyse einer Studie von Marco Anzini und Kollegen ergab, dass die Zunahme des mittleren pulmonalarteriellen Drucks um 1 mmHg zu einer 5,6% höheren Risikorate (Hazard Ratio 1,056 [p=0,021]) für Tod oder Herztransplantation führt [8]. Dagegen zeigten univariate Analysen in den Studien von Oliver Borst et al. und Alida L.P. Caforio et al. korrelierend zum Ergebnis der bivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit keinen signifikant nachteiligen Effekt für eine pulmonalarterielle Hypertonie [19, 26].

Weiterhin konnte in einer Reihe von Studien ein erhöhter pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCP >15 mmHg) als ungünstiger Prognosefaktor für ein transplantationsfreies Überleben herausgearbeitet werden [8, 26, 87]. Beim PCP handelt es sich erneut um einen Parameter, der indirekt Hinweise auf die linksventrikuläre Funktion gibt und bei erhöhtem Wert wiederum auf eine Herzinsuffizienz hinweist, welche - wie oben genannt - im Endeffekt ein ungünstiger Prognosefaktor der inflammatorischen Kardiomyopathie ist.

Als weiterer prognostischer Parameter wurde der rechtsatriale Druck identifiziert, der eine Aussage über die Rechtsherzfunktion erlaubt [8, 26]. Ein erhöhter RAP ging in der univariaten Analyse mit einer Hazard Ratio von 1,2 (p<0,001) für Tod oder Herztransplantation einher [8, 26].

4.3.5 Rolle der Befunde der Endomyokardbiopsie

Eine Vergleichbarkeit der Endomyokardbiopsie-Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien, die Prognosefaktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie beziehungsweise Myokarditis untersuchten, ist nur schwer möglich, da sowohl nicht die gleichen Parameter als auch nicht die gleichen Schwerpunkte gesetzt wurden. So spielt in anderen Studien vor allem das Outcome der histologisch eingeordneten Pathogenese der Myokarditis eine Rolle, insbesondere die Unterscheidung in lymphatische, granulomatöse, eosinophile, rheumatische und Riesenzell-Myokarditis [8, 26, 87]. Im Unterschied dazu sollte in der vorliegenden Arbeit der prognostische Wert einzelner histologischer und immunhistochemischer Marker untersucht werden. Eine Studie, die den gleichen Weg beschritt, ist die Arbeit von Christine S. Zürn und Kollegen, welche sich vergleichbaren immunhistochemischen Markern (CD68, CD3, HLA II) bediente

[155]. Die Arbeit von Ingrid Kindermann und Kollegen benutzte auch die Marker CD68, CD3 und HLA II, untersuchte jedoch nicht den prognostischen Wert eines einzelnen Markers, sondern verglich eine Gruppe von Patienten mit positiver und negativer Immunhistochemie [71]. Im Rahmen dessen ergab die multivariate Analyse eine höhere Risikorate (Hazard Ratio 3,37 [p=0,003]) für kardialen Tod oder Herztransplantation bei Patienten mit initial positivem immunhistochemischem Befund im Myokardbiopsat [71].

Die multivariate Analyse in der vorliegenden Arbeit zeigte für das initiale Vorliegen von $\geq 1,5$ Makrophagen pro Mikroskopiefeld im Myokardbiopsat eines Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie eine mehr als zweifach erhöhte Risikorate (Hazard Ratio 2,27 [p=0,024]) für das Erreichen des primären kombinierten Endpunktes im gemittelten Beobachtungszeitraum von 44 Monaten. Im Gegensatz dazu ergab die Arbeit von Christine S. Zürn und Kollegen, die den prognostischen Wert von CD 68 (Marker für Makrophagen) bei Myokarditis untersuchten, keinen Zusammenhang von auffälliger Makrophagenzahl im Biopsat und dem Erreichen des kombinierten Endpunktes [155]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich die Population jener Studie aus 227 Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz zusammensetzt und nur 127 dieser Patienten (55,9%) eine gesicherte Myokarditis hatten [155]. Die gleiche Studie zeigte in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit keinen nachteiligen Effekt in vermehrten CD3-Zellen oder erhöhter HLA II-Expression [155].

Demgegenüber gibt es Untersuchungen zu neuen möglichen immunhistochemischen Markern mit prädiktiver Aussagekraft. So zeigte sich beispielsweise im Mausmodell die vermehrte Expression des Glykoproteins Osteopontin als Prädiktor für die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie bei chronischer Myokarditis [136]. Auch das interzelluläre Protein Cyclophilin A (CyPA) ist ein potenzieller prädiktiver Parameter für Tod und Herztransplantation bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (56% der Patienten hatten Myokarditis) [155]. Weiterhin zeigte sich das Zytokin CXC-Motiv-Chemokin 16 (CXCL16) als immunhistochemischer Prognoseprädiktor für den Tod bei inflammatorischer Kardiomyopathie [19].

Vielen Studien einschließlich der vorliegenden Arbeit ist gemeinsam, dass der Befund einer molekularbiologischen Untersuchung Berücksichtigung fand [8, 26, 57,

71, 148, 155]. So zeigte sich, korrelierend zur überwiegenden Mehrheit aktuellerer Studien (die nach dem Jahr 2000 entstanden), auch in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen ereignisfreiem Überleben eines Patienten mit Herzmuskelentzündung und dem Nachweis sowie der Art eines Virusgenoms im Myokardbiopsat [8, 57, 71, 155]. Dagegen fanden sich in älteren Studien (aus den Jahren 1987 und 1994) beispielsweise ein prognostischer Nachteil bei Patienten mit dem Nachweis von Coxsackievirus oder Enterovirus-RNA im Biopsat [148]. Dies könnte daran liegen, dass sich in den letzten Jahrzehnten das Spektrum, der Myokarditis-verursachenden Viren, von Enteroviren (einschließlich Coxsackievirus) in Richtung Parvovirus B19 verschob [21, 71, 72, 78, 108, 126]. Auch in der vorliegenden Arbeit stammten 81,4% der nachgewiesenen Virusgenome vom Parvovirus B19.

4.4 Limitationen der angewandten Methoden

4.4.1 Limitationen durch das Studiendesign

Eine der Limitationen dieser Arbeit ist die Durchführung als unizentrische Studie (Single-Center-Studie), die nur Fälle aus der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka berücksichtigte. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die genannte Klinik einen überregionalen Versorgungsauftrag hat. Dennoch kommt es hierdurch zur Begrenzung der Anzahl an Patienten und zur Einschränkung der Heterogenität der Patientenpopulation. So unterliegt die Population hauptsächlich regionalen ethnischen und genetischen Einflüssen sowie lokalen Umweltfaktoren. Auch das retrospektive Studiendesign bringt eine Reihe von methodischen Begrenzungen mit sich. Die vorliegenden Daten in Form von Arztbriefen, Laborwerten, Rettungsstellenprotokollen, Endomyokardbiopsie-, EKG- und MRT-Befunden sowie die Protokolle der Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchungen können nicht mehr auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Auch besteht nicht für jeden Patienten eine Vollständigkeit der in den oben genannten Quellen vorhandenen Daten, sodass es in einigen Fällen zu fehlenden Angaben und Befunden kommt. Zudem wurde, mit Ausnahme der Endomyokardbiopsie, nicht bei allen Patienten jede diagnostische Maßnahme durchgeführt. Die anamnestischen Angaben durch den Patienten unterliegen der

methodischen Limitation, da Angaben über beispielsweise den Beginn der Symptomatik ungenau sein können und studienrelevante Informationen ausgelassen werden können. Die Erhebung des initialen klinischen Status wurde von verschiedenen Ärzten mit unterschiedlichem Ausbildungsgrad und unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt. Dadurch ergibt sich eine mögliche Fehlerquelle in der Erkennung und Bewertung von klinischen Befunden. Weiterhin stellt die Einteilung nach NYHA- und CCS-Stadien ein Problem dar, da es sich hierbei allein um eine subjektive Einschätzung des Schweregrades dyspnoischer beziehungsweise pectanginöser Symptomatik handelt. Außerdem kann die Einschätzung, welche diagnostische Maßnahmen zur Verfolgung einer entstandenen Verdachtsdiagnose indiziert waren, nicht auf Korrektheit geprüft werden, sodass mögliche Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie nicht erfasst wurden. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Erkrankung mit einem milden Verlauf einhergehen kann und dadurch übersehen werden kann [79].

Es kommt zu einer Einschränkung der Datenmenge, da die Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up niedriger war (92,8% der ursprünglichen Fälle) als am Tag des initialen Klinikaufenthaltes. Die Follow-up-Daten selbst wurden mittels standardisierter Fragebögen entweder allein vom Patienten (postalisch), im Gespräch mit medizinischem Personal (telefonisch oder während eines erneuten Klinikaufenthaltes) oder im Fall von verstorbenen Patienten durch die Angehörigen gegeben. Somit unterliegen die Follow-up-Daten einem unterschiedlichen Niveau (Bildungsstand und Sorgfalt des Befragten) sowie unterschiedlichen internen (Verfassung und Motivation des Befragten) und externen Einflüssen (Einfluss zweiter Personen bei Beantwortung des Fragebogens und Situation, in der Befragung stattfand). Ein weiterer, nicht kontrollierter Einflussfaktor auf die Ergebnisse des Follow-up ist die ambulante Therapie des Patienten, welche Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf hatte. Ob ein festes Therapieregime verfolgt wurde und für welchen Zeitraum, lässt sich nicht prüfen. Die erhobenen Daten über die initiale und zum Zeitpunkt des Follow-up bestehende Medikation der Patienten wurden, anders als ursprünglich geplant, abschließend nicht bewertet und in der Regressionsanalyse nicht verwendet, da das Studiendesign letztlich nicht geeignet ist, eine belastbare Aussage über den Einfluss der Therapie auf den primären kombinierten Endpunkt zu treffen. Weiterhin erfolgte der Zeitpunkt des Follow-up in keinem festen Zeitraum. Dies limitiert die Vergleichbarkeit

der Follow-up-Daten, da möglicherweise Personen zu einem Zeitpunkt erfasst wurden, bevor sie den primären kombinierten Endpunkt erreichten. In der Literatur wird die subakute Phase der Myokarditis mit Wochen bis wenigen Monaten beziffert [27, 72, 79, 85]. Die Aufnahme größerer körperlicher Anstrengungen wird erst im 6. Monat nach Erkrankung empfohlen, wenn eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion und keine relevante kardiale Arrhythmien bestehen [72, 95]. Aus diesem Grund erfolgte bei Personen, deren Follow-up bereits innerhalb von 5 Monaten nach initialen Klinikaufenthalt erfolgte (48 Fälle), ein zweites Follow-up zu einem späteren Zeitpunkt. Im Fall von 30 Patienten konnten so Daten aktualisiert werden und der Beobachtungszeitraum verlängert werden. Durch Wiederholung des Follow-up wurden 9 Fälle ermittelt, die den primären kombinierten Endpunkt erreicht hatten und sonst nicht erfasst worden wären. Die mittlere Beobachtungszeit aller 466 Fälle lag somit bei 44 Monaten (Median 39 Monate) und betrug bei 448 Fällen (96,1%) ≥ 6 Monate.

4.4.2 Limitationen durch die diagnostischen Methoden

Die Durchführung der diagnostischen Maßnahmen und deren Befundung erfolgte durch Ärzte mit unterschiedlichem Ausbildungsgrad und Erfahrung. Damit gelten für die Befunde der Diagnostik die gleichen Limitationen, die bereits in Kapitel 4.4.1 für die Erhebung des klinischen Status genannt wurden. Weiterhin ergibt sich dadurch, dass insbesondere grenzwertige Befunde als möglicherweise falsch positiv oder falsch negativ gewertet wurden. Im Zeitraum der Datenerhebung (2006-2011) kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass sich die technische Ausstattung geändert hat und die Befunde dadurch nicht mit den gleichen medizinischen Geräten erhoben wurden. Die Einteilung der diagnostisch gewonnenen Parameter in Normwerte und pathologische Werte richtete sich im Wesentlichen nach Referenzwerten aus der Literatur, es erfolgte jedoch nicht die Unterscheidung in geschlechtsspezifische Referenzwerte. Beim EKG-Parameter QT-Intervall-Dauer wurde der Wert nicht frequenzkorrigiert und hat daher eine limitierte Aussagekraft. Wie oben im Kapitel 4.3.3 bereits erläutert wurde, weist die Zentralklinik Bad Berka keine hohe Expertise für die Befundung von kardialen MRT-Befunden auf und ist hierdurch in der Aussagekraft limitiert [106, 107]

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Durch multivariate Analyse konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass innerhalb einer Population mit Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie aufgrund eines höheren Alters zu Erkrankungsbeginn, aufgrund einzelner initialer symptomatischer sowie diagnostischer Zeichen der Herzinsuffizienz und bei initialem Auftreten einer Synkope innerhalb eines gemittelten Zeitraums von 44 Monaten ein höheres Risiko besteht, den primären kombinierten Endpunkt zu erreichen. Dagegen erwiesen sich eine Symptombdauer >28 Tage vor Beginn der stationären Behandlung und das initiale Auftreten von pectanginösen Beschwerden in der multivariaten Analyse als günstige prognostische Faktoren für ein ereignisfreies Überleben in einem gemittelten Zeitraum von 44 Monaten.

Es konnte weiterhin herausgestellt werden, dass insbesondere eine Subgruppe von Patienten, welche drei ungünstige Prognosefaktoren (Symptombdauer ≤ 28 Tage, NYHA I-IV sowie Alter ≥ 50 Jahre) hatten, das höchste Risiko bestand, den primären kombinierten Endpunkt zu erreichen. Demgegenüber hatten jedoch Patienten, welche diese drei genannten Merkmale nicht aufwiesen, kein Ereignis im Langzeit-Follow-up. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass in der vorliegenden Arbeit vor allem die Symptombdauer, das Alter sowie das NYHA-Stadium eine übergeordnete prognostische Bedeutung hatten und andere in dieser Arbeit ermittelte prognostische Parameter diesen unterzuordnen sind. Dieses Ergebnis lässt sich beispielsweise anhand des Parameters linksventrikuläre Ejektionsfraktion erklären, welches sich sowohl in dieser als auch in anderen vergleichbaren Studien als sicherer Prognosefaktor herausstellte, jedoch nicht die Bedeutung des NYHA-Stadiums hat. So haben Patienten mit reduzierter EF (insbesondere bei einer EF $\leq 30\%$) dyspnoische Beschwerden, die sich im NYHA-Stadium wiederfinden. Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass in der Patientengruppe ohne Risiko und mit NYHA 0, niemand mit einer prognostisch ungünstigen Ejektionsfraktion zu finden ist. Die gleiche Analogie würde auch für andere ungünstige Parameter dieser Arbeit wie zum Beispiel Lungenödem oder erhöhter LA-Durchmesser gelten, da sie alle Zeichen einer Herzinsuffizienz sind.

Bereits andere Studien zu prognostischen Faktoren zeigten, dass vor allem die Zeichen einer Herzinsuffizienz die wesentlichen ungünstigen Prognoseprädiktoren der

Herzmuskelentzündung darstellen und stehen damit im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit [8, 26, 55, 57, 71, 87, 123, 129, 155]. Im Gegensatz zu Alter und Symptombdauer stellt die Herzinsuffizienz auch die einzige prognostische Größe dar, die therapeutisch beeinflusst werden kann. Wie oben bereits anhand der sinkenden Sterblichkeit sowie Transplantationsrate anderer Studien und den Zahlen des Statistischen Bundesamtes deutlich wurde, hat sich über die letzten Jahrzehnte bereits gezeigt, dass durch den zunehmenden Einsatz von Medikamenten, Schrittmacher- und ICD-Implantationen die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz beziehungsweise Herzmuskelentzündung bereits verbessert wurde [6, 8, 26, 57, 71, 87, 88, 98, 123, 125, 132, 133, 140, 148, 155].

Für die Parameter des Labors, der Elektrokardiografie, des MRT, der Herzkatheruntersuchung und der immunhistochemischen sowie molekularbiologischen Diagnostik ergaben sich in der vorliegenden Arbeit keine wegweisenden Hinweise für eine prognostische Aussagekraft bei inflammatorischer Kardiomyopathie. Dabei ist jedoch einschränkend zu bemerken, dass einerseits bereits diskutierte methodische Limitationen dieser Arbeit vorlagen. Andererseits verdeutlichte sich, dass zumindest tendenziell bestimmte Parameter (arterielle Hypotonie, erhöhtes CRP, erhöhtes Kreatinin, Schenkelblock im EKG, immunhistochemischer Marker für Makrophagen) einen möglichen Prognosefaktor darstellen und somit als Ausgangspunkt weiterer Studien zu prognostischen Faktoren der inflammatorischen Kardiomyopathie dienen können.

Für zukünftige Studien muss aufgrund des diagnostischen und therapeutischen Fortschritts in Frage gestellt werden, inwieweit sich der kardiale Tod und die Herztransplantation als alleinige Kriterien einer Endpunktdefinition noch halten können. Sicherlich ist eine umfassendere Definition des kombinierten Endpunktes unter Einbeziehung weiterer nachteiliger Aspekte (erneuter Klinikaufenthalt durch Herzinsuffizienz, Myokarditis-Rezidiv und so weiter) notwendig, wie es in aktuelleren Studien [123, 155] bereits beobachtet werden kann. Durch Erweiterung der Endpunktdefinition können wiederum andere Parameter in den Vordergrund rücken, denen aktuell noch kein prognostischer Wert beigemessen wird.

5 Zusammenfassung

Als Faktoren, die Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf einer inflammatorischen Kardiomyopathie haben, sind in der Literatur bisher nur wenige Parameter der klinischen Präsentation (NYHA-Stadium, Synkope, Blutdruck) und der Diagnostik (EF, Schenkelblock, Ventrikeldysfunktion) bekannt [26, 17, 27, 57, 66, 71, 72, 88, 120, 140, 151]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu ermitteln inwieweit eine Bandbreite von 71 verschiedenen Aufnahmebefunden von Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie jeweils eine Aussage über das ereignisfreie Überleben in einem Follow-up zulassen. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die initialen Parameter von 502 Patienten (medianes Alter 58 Jahre, 71,9% männlich) aus den Jahren 2006 bis 2011 ermittelt, die eine bioptisch gesicherte inflammatorische Kardiomyopathie hatten und in der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka behandelt wurden. In einem zweiten Schritt erfolgte bei 466 Personen dieser Population ein Follow-up im gemittelten Zeitraum von 44 Monaten, um mittels bi- und multivariater Cox-Regressionsanalyse jene Parameter zu ermitteln, die eine prognostische Aussagekraft über den Krankheitsverlauf der inflammatorischen Kardiomyopathie haben. Als primärer kombinierter Endpunkt galt dabei: kardialer Tod, überlebter plötzlicher Herzstillstand, Herztransplantation (geplant oder durchgeführt) und Implantation eines ventrikulären Unterstützungssystems. Im Follow-up erreichten 40 Patienten (8,6%) den primären kombinierten Endpunkt, wobei 14 Personen (3%) eines kardialen Todes starben. Als Prädiktoren des Endpunktes zeigten sich ein Alter ≥ 50 Jahre, initiale Zeichen der Herzinsuffizienz (linksventrikuläre EF $\leq 30\%$, NYHA-Stadium I-IV, LA-Durchmesser > 39 mm, pulmonales Ödem), pulmonale Rasselgeräusche und das initiale Auftreten einer Synkope. Als günstige Prädiktoren eines ereignisfreien Überlebens erwiesen sich eine Symptombdauer > 28 Tage vor Klinikaufnahme und pectanginöse Beschwerden (CCS-Stadium I-IV). In einer Subgruppe von Patienten mit einem Alter < 50 Jahre, einem NYHA-Stadium 0 und einer Symptombdauer > 28 Tagen erreichten 0% den Endpunkt im Follow-up. Demgegenüber erreichten 35,9% der Patienten mit einem Alter ≥ 50 Jahre, einem NYHA-Stadium I-IV und einer Symptombdauer ≤ 28 Tage den kombinierten Endpunkt im Follow-up.

6 Summary

At this point, in the literature only a few parameters of clinical presentation (NYHA Class, syncope, blood pressure) and diagnosis (EF, bundle branch block, ventricular dysfunction) are known as factors which influence the further course of the inflammatory cardiomyopathy [26, 17, 27, 57, 66, 71, 72, 88, 120, 140, 151]. The aim of this thesis was to determine which of 71 different parameters of patients with inflammatory cardiomyopathy indicate an event-free survival in a follow-up. In this retrospective study the initial parameters of 502 patients (median age 58 years, 71.9% male) were investigated from the years 2006 to 2011. Each of the patients had a bioptically confirmed inflammatory cardiomyopathy and were treated in the clinic for cardiology of the Zentralklinik Bad Berka. In a next step 466 of 502 patients were followed up during a mean of 44 months in order to determine with bi- and multivariate analysis (Cox proportional hazard model) the parameters which have a prognostic significance over the disease course of inflammatory cardiomyopathy. The combined primary endpoint was cardiac death, survived sudden cardiac death, heart transplant (planned or performed) and implantation of a ventricular assist device. Forty-four patients (8,6%) reached the combined primary endpoint during follow-up, with 14 patients (3%) having a cardiac death. The predictors of the endpoint were an age ≥ 50 years, initial signs of congestive heart failure (left ventricular EF $\leq 30\%$, NYHA Class I-IV, LA diameter > 39 mm, pulmonary edema), pulmonary rales and the initial occurrence of a syncope. A symptom duration of > 28 days before hospitalization and pectanginous complaints (CCS Class I-IV) were investigated as favorable predictors of event-free survival. No one reached the endpoint in the follow-up in a subgroup of patients with an age < 50 years, a NYHA Class 0 and a symptom duration > 28 days. In contrast, 35.9% of patients with an age ≥ 50 years, a NYHA Class I-IV and a symptom duration ≤ 28 days reached the combined endpoint in the follow-up.

7 Literaturverzeichnis

1. Abelman WH: Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27:73-94.
2. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J: Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1815-1822.
3. AHA medical/scientific statement, Chacko KA, Dolgin M: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90(1):644-5.
4. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, Arai AE: ACUT2E TSE-SSFP: a hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. *Magn Reson Med* 2008; 59:229-235.
5. Anderson JL, Marshall HW, Allison SB: The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: comparison with internal jugular and transarterial approaches. *Am J Cardiol* 1984; 53:833–837.
6. Anlauf, Manfred: Hemmstoffe des Angiotenin-Renin-Systems. In: Dieter Paffrath; Ulrich Schwabe (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare (German Edition)*. Springer, Berlin 2010, ISBN 3-642-13379-7, Seite 220.
7. Ansari A, Maron BJ, Berntson DG: Drug-induced toxic myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 76–79.
8. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, Salvi A, Perkan A, Di Lenarda A, Bussani R, Bartunek J, Sinagra G: Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation* 2013; 128:2384-2394.
9. Aretz HT: Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy. *Med Clin North Am* 1986; 70(6):1215-26.

10. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ: Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiol Pathol* 1987; 1:3–14.
11. Baboonian C, Treasure T: Metaanalysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997; 78: 539–43.
12. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Yilmaz A: Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869-2879.
13. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM: Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol* 2008; 125:85-93.
14. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G: Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims. *Cardiovasc Res* 2001; 50:290-300.
15. Baughman KL: Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006; 113:593-595.
16. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW: Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997; 275:1320–1323.
17. Blauwet LA, Cooper LT: Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:274-288.
18. Bock CT, Klingel K, Kandolf R: Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010; 362:1248-1249.
19. Borst O, Schaub M, Walker B, Sauter M, Muenzer P, Gramlich M, Mueller K, Geisler T, Lang F, Klingel K, Kandolf R, Bigalke B, Gawaz M, Zuern CS: CXCL16 is a novel diagnostic marker and predictor of mortality in inflammatory cardiomyopathy and heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176(3):896-903.

20. Bowman IA: Jean-Baptiste Sénac and his treatise on the heart. *Tex Heart Inst J* 1987; 14(1):5-11.
21. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ: Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:739-746.
22. Bridgen W: Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; II:1179-84 & 1243-9.
23. Brooksby IA, Jenkins BS, Coltart DJ, Webb-Peploe MM, Davies MJ: Left-ventricular endomyocardial biopsy. *Lancet* 1974; 2:1222–1225.
24. Buiatti A, Merlo M, Pinamonti B, De Biasio M, Bussani R, Sinagra G: Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14:235–241.
25. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R: Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 764–769.
26. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L: A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326–1333.
27. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33):2636-48.
28. Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, Bottaro S, Tona F, Betterle C, Daliento L, Thiene G, Iliceto S: Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart* 2010; 96:779-784.
29. Campeau L: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:5223.

30. Clemson BS, Miller WR, Luck JC, Feriss JA: Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis. *Chest* 1992; 101: 872–874.
31. Cooper LT Jr: Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail Clin*. 2005; 1:431-437.
32. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1914-1931.
33. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, Menon S, Mullen GM, Jaski B, Bailey KR, Cunningham MW, Dec GW: Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102:1535-1539.
34. Corcioli F, Zakrzewska K, Rinieri A, Fanci R, Innocenti M, Civinini R, De Giorgi V, Di Lollo S, Azzi A: Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons. *J Med Virol* 2008; 80: 2005–2011.
35. Corvisart, Jean-Nicolas und Horeau, Claude Élie: Essai sur les maladies et les lésions organiques du cœur et des gros vaisseaux. A paris, de l'imprimerie de migneret, Paris 1806.
36. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A: The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85:499-504.
37. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S: Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29:2073-2082.
38. Di Lenarda A, Hlede S, Sabbadini G, Davanzo M, Di Chiara C, Scherl G, Zanchi C, Sinagra G. Improvement of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of early diagnosis and optimized medical treatment. Study Group on Heart Muscle Diseases. *G Ital Cardiol* 1999; 29:1452–1462.

39. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A: 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1143-1153.
40. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR: Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68:1388–1392.
41. Fabre A, Sheppard MN: Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006 Mar; 92(3):316-20.
42. Fejfar Z (Hrsg.): Accounts of International Meetings. Idiopathic cardiomegaly *Bull WHO* 1968; 38:979–992.
43. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM: Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:227-232.
44. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK: The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine* 1999; 78:270-283.
45. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077–1084.
46. Fernandes Jr., Constantino Jose und de Assuncao, Murillo Santucci Cesar: Myocardial Dysfunction in Sepsis: A Large, Unsolved Puzzle, *Critical Care Research and Practice*, vol. 2012, Article ID 896430, 9 Seiten.
47. Fowles RE, Mason JW: Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1982; 97:885–894.
48. Freimuth P, Philipson L, Carson SD: The coxsackievirus and adenovirus receptor. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 323:67-87.
49. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R: Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97:1802-1809.

50. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J: International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1475-1487.
51. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A: Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857–63.
52. Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M: Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 1996; 109: 282–284.
53. Godsel LM, Leon JS, Wang K, Fornek JL, Molteni A, Engman DM: Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2003; 171:346-352.
54. Godsel LM, Leon JS, Engman DM: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm Des* 2003; 9(9):723-35.
55. Goldberg LR, Suk HJ, Patton KK, Semigran MJ, Dec GW, Di Salvo TG: Predictors of adverse outcome in biopsy-proven myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33.suppl A:505.
56. Gravanis MG, Sternby NH: Incidence of myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 15: 390–2.
57. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H: Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. Predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1604-1615.
58. Günsburg, Friedrich: Untersuchungen über die erste Entwicklung verschiedener Gewebe des menschlichen Körpers. Trewendt & Granier, Breslau 1854.

59. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Nooutsias M, Schultheiss HP, Kühl U: Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246:401-409.
60. Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, Kasper EK, Boehmer J, Hadian D, Neumann DA, Baughman KL: Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 982–986.
61. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr: Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:324-349.
62. Huber S: ER β and ER α Differentially Regulate NKT and V γ 4+ T-cell Activation and T-regulatory Cell Response in Coxsackievirus B3 Infected Mice. *J Clin Cell Immunol* 2015; 6:1-9.
63. Huber SA, Gauntt CJ, Sakkinen P: Enteroviruses and myocarditis: viral pathogenesis through replication, cytokine induction, and immunopathogenicity. *Adv Virus Res* 1999; 51:35-68.
64. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B: The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25:279-285.
65. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, Chinaglia A, Cumetti D, Della Casa G, Bonomi F, Mantovani F, Di Corato P, Lugli R, Faletti R, Leuzzi S, Bonamini R, Modena MG, Belli R: Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 2013;128:42–49.

66. Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group, Izumi T, Hiroe M, Isobe M, Kawai S, Kawana M, Kimura K, Kodama M, Kyo S, Matsumori A, Matsuzaki M, Morimoto S, Saji T, Yutani C, Imanaka-Yoshida K, Inomata T, Ishibashi-Ueda H, Ishii M, Nakamura H, Nakamura K, Nishikawa T, Nishio R, Nunoda S, Okamoto H, Okura Y, Satoh M, Shioi M, Takano H, Terasaki F, Yazaki Y, Yoshikawa T, Kurabayashi M, Okumura K, Tomoike H, Yamashina A, Yoshimura M: Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011; 75:734-743.
67. Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O: Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:445-452.
68. Jossierand E, Gallavardin L: De l'asystolie progressive des jeunes sujets par myocardite subaigue primitive. *Arch Gen Med* 1901; 6:684-704.
69. Kandolf R, Bültmann B, Klingel K, Bock CT: Molekulare Mechanismen und Konsequenzen kardialer Virusinfektionen. *Der Pathologe* 2008, 29:112.
70. Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS: Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–1845.
71. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R: Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118:639-648.
72. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M: Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:779-792.
73. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, Albrecht M, Seemann M, Mall G, Kandolf R: Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:314-318.
74. Kramer MR, Drory Y, Lev B: Sudden death in young Israeli soldiers: analysis of 83 cases. *Isr J Med Sci* 1989; 25:620–624.
75. Krehl L: Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankungen. *Dtsch Arch Klin Med* 1891; 48:414-31.
76. Krueger GR, Ablashi DV: Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour. *Intervirology* 2003; 46:257-269.

77. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP: High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887–893.
78. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL: Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2793-2798.
79. Kühl U, Schultheiss HP: Myokarditis: Frühzeitige Biopsie ermöglicht differenzierte regenerative Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(20):361-8.
80. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.
81. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354–1359.
82. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL: 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21:245-274.
83. Lindner J, Noutsias M, Lassner D, Wenzel J, Schultheiss HP, Kuehl U, Modrow S: Adaptive immune responses against parvovirus B19 in patients with myocardial disease. *J Clin Virol* 2009; 44: 27–32.
84. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J: Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol* 1996;12:935-943.

85. Liu PP, Mason JW: Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076-1082.
86. Magnani JW, Dec GW: Myocarditis. Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation* 2006; 113: 876-890.
87. Magnani JW, Dec GW: Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 463–470.
88. Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M, Kindermann I: Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted with suspected myocarditis without previous heart failure. *J Hypertens* 2012; 30(6):1217-24.
89. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M: Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?. *Eur Heart J* 2011; 32:897-903.
90. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114:1581-1590.
91. Maisch B, Richter A, Sandmöller A, Portig I, Pankuweit S, BMBF-Heart Failure Network: Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005; 30:535-544.
92. Maisch B, Bültman B, Factor S, Gröne HJ, Hufnagel G, Kawamura K, Kühl U, Olsen EJ, Pankuweit S, Virmani R, McKenna W, Richardson PJ, Thiene G, Schultheiss HP, Sekiguchi M, Aepinus C, Aitken K, Arbustini E, Archard L, Baboonian C, Bowles N, Broor S, Kandolf R, Liu P, Matsumori A, Pauschinger M, Slenczka W, Sole M, Talwar KK, Towbin J, Tracy S, Bayes de Luna A, Goodwin JF: World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999; 4:3-4.
93. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B: Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today* 1996; 2:336-342.

94. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-1816.
95. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE: Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1340-1345.
96. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333:269-275.
97. Matsumori A, Igata H, Ono K: High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999; 63:934-940.
98. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342:690–695.

99. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P: ESC committee for practice guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
100. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM: Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103:2254-2259.
101. Morgera T, Di Lenarda A, Dreaz L: Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992; 124:455-467.
102. Naegeli B: Myokarditis: Diagnostik und Verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2004; 7:248-257.
103. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K: Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998; 39:763-774.
104. Neuspiel DR, Kuller LH: Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *J Am Med Assoc* 1985; 254:1321–1325.
105. Nunes H, Freynet O, Naggara N: Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:428-441.

106. Ohlow MA, Chen TH, Schmidt A, Sanger J, Lauer B: Clinical profile of patients with advanced age and inflammatory dilated cardiomyopathy on endomyocardial biopsy. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12:60-612.
107. Ohlow MA, Chen TH, von Korn H, Farah A, Fuhrmann JT, Schreiber M, Leonhardi J, Richter S, Lauer B: Diagnostic performance of cardiac magnetic resonance imaging in a tertiary center compared to endomyocardial biopsy in patients with myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2014; 103 suppl 1: 1426.
108. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B: Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003; 34:497-503.
109. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, Comino A, Cravello M, Iannicelli P, Mollo F: Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(6):619-22.
110. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D, Schultheiss HP, Kuehl U: Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: who to biopsy in suspected myocarditis?. *Clin Res Cardiol* 2006; 95:569-583.
111. Philips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R: Sudden cardiac death in Air Force recruits: a 20-year review. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2696–2699.
112. Philipson L, Pettersson RF: The coxsackie-adenovirus receptor: a new receptor in the immunoglobulin family involved in cell adhesion. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 273: 87–111.
113. Piechota WN, Piechota WT, Bejm J, Wierzbowski R, Michalkiewicz D: Correlation of B type natriuretic peptides with clinical and echocardiographic parameters in heterogeneous population of patients with symptoms suggestive of heart failure. *Adv Med Sci* 2006; 51:164-7.
114. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G: Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:637-642.

115. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreaz L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F: Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988; 62:285-291.
116. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
117. Remak, Robert: Ueber extracellulare Entstehung thierischer Zellen und über die Vermehrung derselben durch Theilung. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*. Berlin 1852, S. 47–57.
118. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
119. Rezkalla S, Kloner RA, Khali G, Smith FE, Khatib R: Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:412-414.
120. Sagar S, Liu PP, Cooper LT: Myocarditis. *Lancet* 2012; 379:738-747.
121. Sakakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Japan Heart Journal* 1962; 3:537-43.
122. Sánchez MA, Esteban MR, Pineda SO, Ortiz MR, Peña ER, Rubio DM, Belsué FV: Clinical outcome and reversibility of systolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy due to hypertension and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:834–841.
123. Sanguineti F, Garot P, Mana M, O'h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, Louvard Y, Troussier X, Morice MC, Garot J: Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17:78.
124. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D: High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 106–110.

125. Schmid C, Schmitto JD, Scheld HH: Aktuelle Situation der Herztransplantation in der Bundesrepublik Deutschland. In: Herztransplantation in Deutschland, ein geschichtlicher Überblick. Springer, Berlin Heidelberg 2003, ISBN 978-3-7985-1390-7, Seite 100.
126. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS: Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc. 84 2009:1001-1009.
127. Sénac, Jean-Baptiste: Traité de la structure du cœur, de son action, et de ses maladies. A paris, Jacques Vincent, Paris 1749.
128. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS: An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. Radiology 2001; 218:215-223.
129. Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, Gregori D, Bussani R, Silvestri F, Morgera T, Pinamonti B, Salvi A, Alberti E, Di Lenarda A, Lardieri G, Klugmann S, Camerini F: Clinical polymorphic presentation and natural history of active myocarditis: experience in 60 cases. G Ital Cardiol 1997; 27(8):758-74.
130. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS: Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. Circulation 1997; 95: 163–168.
131. Sobernheim, Joseph Friedrich: Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzüglicher Rücksicht auf pathologische Anatomie. 1. Auflage. Verlag A. Hirschwald, Berlin 1837.
132. Statistisches Bundesamt (Zweigstelle Bonn): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). In: Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern.URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_208/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_236/D.390/43135 (Stand 28.10.2016).
133. Statistisches Bundesamt (Zweigstelle Bonn): Todesursachenstatistik. In: Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998). URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=23263569&nummer=6&p_sprache=D&p_inds p=4063&p_aid=23264098 (Stand 15.12.2015).

134. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115–1140.
135. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-885.
136. Szalay G, Sauter M, Haberland M, Zuegel U, Steinmeyer A, Kandolf R, Klingel K: Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res* 2009; 104:851–859.
137. The Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–140.
138. Topaz O, Edwards JE: Pathologic features of sudden death in children, adolescents, and young adults. *Chest* 1985; 87:476–482.
139. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE: Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296:1867-1876.
140. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M: Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.

141. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
142. Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M: Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2008; 581:121-131.
143. Vinit J, Bielefeld P, Muller G: Heart involvement in Churg-Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years. *Eur J Intern Med* 2010; 21:341-346.
144. Virchow, Rudolf: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. 1. Auflage. Verlag A. Hirschwald, Berlin 1858.
145. Wakafuji S, Okada R: Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Jpn Circ J* 1986; 50:1280-93.
146. Wang YX, da Cunha V, Vincelette J: Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in Cocksackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293:H69-H76.
147. Weidtmann B, Schunkert H: Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Internist* 2007; 48:770-778.
148. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC: Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89:2582–9.
149. Woodruff JF: Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol* 1980; 101:425-484.
150. Yajima T, Knowlton KU: Viral Myocarditis. From the Perspective of the Virus. *Circulation* 2009; 119:2615-2624.

151. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Meinhardt G, Voehringer M, Kispert EM, Deluigi C, Baccouche H, Spodarev E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U: Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008; 94:1456-1463.
152. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U: Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010;122:900-909.
153. Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U: Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:449-460.
154. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C: Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H83-H90.
155. Zuern CS, Müller KA, Seizer P, Geisler T, Banya W, Klingel K, Kandolf R, Bauer A, Gawaz M, May AE: Cyclophilin A predicts clinical outcome in patients with congestive heart failure undergoing endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:176–184.

8 Lebenslauf

Zum Schutz personenbezogener Daten ist der Lebenslauf in der elektronisch publizierten Version nicht enthalten.

9 Publikationen

Erschienene Publikationen:

Ohlow MA, **Michel C**, Chen TH, Lauer B. V1612 - Predictors of outcome in patients with biopsy proven inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMi). Clin Res Cardiol 105 (Suppl 1) 2016; DOI 10.1007/s00392-016-0967-z

Ohlow MA, **Michel C**, Chen TH, Schmidt A, Sanger J, Lauer B. P1101 - Changes in follow-up left ventricular ejection fraction in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. Clin Res Cardiol 105 (Suppl 1) 2016; DOI 10.1007/s00392-016-0967-z

Ohlow MA, **Michel C**, Chen TH, Schmidt A, Sanger J, Lauer B. Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy. European Heart Journal 2017; 38 (Supplement), 543

Eingereichte Publikationen:

Ohlow MA, **Michel C**, Chen TH, Schmidt A, Sanger J, Lauer B, Brunelli M. Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy. Circulation Journal

10 Liste akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Charité Universitätsmedizin Berlin waren die Damen und Herren:

Ahnert-Hilger, Albrecht, Anagnostopoulos, Arden, Bachmann, Bayer, Brinkhaus, Danker, Dettmer, Dewey, Dommerich, Einhäupl, Endres, Gunga, Grantyn, Gröger, Gross, Gruß, Hamm, Hartwig, Heck, Heinemann, Heinrich, Heintze, Heydeck, Hilf, Holdorff, Holzhütter, Jöhrens, Joussen, Kirdorf, Klötzl, Kopf, Kountidou, Kreutz, Kühn, Lee, Mecke, Meyer, Morgenstern, Nagel, Naumann, Ortiz, Paul, Patzak, Persson, Presber, Pries, Rathmann, Scheibenbogen, Schmidt, Schmitz, Schneider, Schnitzer, Schulte, Schulze-Tanzil, Schwedtke, Seefluth, Seeliger, Steinach, Stephan, Stricker, Tauber, Teut, Thiele, Thoms, Tsokos, van der Giet, Veh, Vogt, Winkelmann, Witt, Wittig, Zakrzewicz, Zeichhardt

11 Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bernward Lauer für die Möglichkeit, dass ich die Promotionsarbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Herrn PD Dr. med. Marc-Alexander Ohlow danke ich für die geduldige und tatkräftige Betreuung dieser Arbeit, für die wertvolle Beratung sowie für den Zugang und die Bereitstellung des Datenmaterials.

Meiner Familie danke ich für ihr Interesse am Gelingen dieser Arbeit, für ihre motivierenden Worte und Unterstützung.

Weiterhin möchte ich Frau Hiltrud Niggemann für Ihre unschätzbare Hilfe bei der statistischen Analyse danken.

12 Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: „Prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf bei Patienten mit bioptisch gesicherter inflammatorischer Kardiomyopathie aus den Jahren 2006-2011“ in der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka unter Leitung von Prof. Dr. med. Bernward Lauer mit Unterstützung durch PD Dr. med. Marc-Alexander Ohlow ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtliche oder sinngemäße Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Daten aus der vorliegenden Arbeit wurden im *Clinical Research in Cardiology* sowie im *European Heart Journal* und werden im *Circulation Journal* veröffentlicht.

Ort, Datum, Unterschrift

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Betreuer

13 Anhang

Es folgt der standardisierte Fragebogen, welcher im Rahmen des Follow-up dem Patientenkollektiv schriftlich vorgelegt oder telefonisch abgefragt wurde:

Leiden Sie zurzeit unter Luftnot? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja,

1) besteht Luftnot bereits in Ruhe? ☐

2) trat die Luftnot bei leichter Belastung auf (z.B. 1 Etage Treppensteigen)? ☐

3) trat die Luftnot bei mäßiger Belastung auf (z.B. 2 Etage Treppensteigen)? ☐

4) trat die Luftnot bei starker Belastung auf (z.B. 3 Etage Treppensteigen)? ☐

Leiden Sie unter Herzschmerzen? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja,

1) bestehen Herzschmerzen bereits in Ruhe? ☐

2) traten die Herzschmerzen bei leichter Belastung auf (z.B. 1 Etage Treppensteigen)? ☐

3) traten die Herzschmerzen bei mäßiger Belastung auf (z.B. 2 Etage Treppensteigen)? ☐

4) traten die Herzschmerzen bei starker Belastung auf (z.B. 3 Etage Treppensteigen)? ☐

Wurde bei Ihnen ein Defibrillator (ICD) eingesetzt? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wo und wann wurden Sie behandelt?

Wurde bei Ihnen eine herzunterstützender Schrittmacher (CRT) oder Kontraktionsmodulation (CCM) eingesetzt? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wo und wann wurden Sie behandelt?

Wurde bei Ihnen ein Kunstherz wegen Herzschwäche eingesetzt? Ja ☐ Nein ☐

Befinden Sie sich auf einer Warteliste für eine Herz-
transplantation oder musste eine Herztransplantation
durchgeführt werden?

Ja ☐

Nein ☐

Falls Sie Träger eines Defibrillators (ICD) sind, hat dieser
Defibrillator bei Ihnen bereits einen Schock ausgelöst?

Ja ☐

Nein ☐

Mussten bei Ihnen zu irgendeiner Zeit Wiederbelebungs-
maßnahmen (z.B. wegen Herzrhythmusstörungen)
vorgenommen werden?

Ja ☐

Nein ☐

Welche Herz- oder Blutdruckmedikamente nehmen Sie zurzeit ein?
